

Aus der II. Inneren Abteilung des
Städtischen Auguste-Viktoria-Krankenhauses
Priv. Doz. Dr. H. Gutsche, Oberarzt

UNTERSUCHUNGEN DER GLUKOSETOLERANZ
UND DES PLASMAINSULINS NACH ORALER,
INTRAGASTRALER UND INTRADUODENALER
GABE VON GLUKOSE BEI BLUTZUCKERGESUNDEN
UND SUBKLINISCHEN DIABETIKERN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Helga T ö d t , geb. Böllert

aus Braunschweig

1973

Aus der II. Inneren Abteilung des
Städtischen Auguste-Viktoria-Krankenhauses
Priv.Do. Dr. H. Gutsche, Oberarzt

Untersuchungen der Glukosetoleranz
und des Plasmainsulins nach oraler,
intragastaler und intraduodener
Gabe von Glukose bei Blutzuckergesunden
und subklinischen Diabetikern

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von:

Helga T ö d t , geb. Böllert
aus Braunschweig

Referent: Priv. Doz. Dr. H. Gutsche
Innere Abteilung des Städt. Krankenhauses Britz

Korreferent: Prof. Dr. H. J. Quabbe
Med. Klinik und Poliklinik des Klinikum Steglitz

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin



Promoviert am: 28.12.1973 in Berlin

Inhaltsverzeichnis

- I Einleitung
- II Definition der Stadien des Diabetes mellitus und Methoden der Früherkennung
 - 1. Diabetes Definitionen
 - 2. Kriterien der Glukosetoleranz
 - 3. Methoden zur Früherkennung des Diabetes mellitus
 - 3.1 Oraler Glukosetoleranztest
 - 3.2 2t-Auswertung der Glukosetoleranz
 - 3.3 Weitere Glukosebelastungstests
- III Untersuchungen über die Glukosetoleranz und die Insulinsekretion nach oraler, intragastraler und intraduodenaler Zufuhr von 50g Glukose bei Blutzuckergesunden sowie bei Probanden mit verminderter Glukosetoleranz
 - 4. Durchführung der Studie
 - 4.1 Labordiagnostik
 - 4.1.1 Blutzuckerbestimmung
 - 4.1.2 Insulinbestimmung
 - 4.2 Statistik
 - 5. Untersuchungen der Glukosetoleranz und der Insulinsekretion bei Blutzuckergesunden
 - 5.1 Blutzucker Verlauf nach Zufuhr von 50g Glukose
 - 5.1.1 oral
 - 5.1.2 Magensonde
 - 5.1.3 Duodenalsonde
 - 5.2 Plasmainsulinverlauf nach Zufuhr von 50g Glukose
 - 5.2.1 oral
 - 5.2.2 Magensonde
 - 5.2.3 Duodenalsonde

- 5.3 Zusammenfassung der Ergebnisse
- 5.3.1 Beschreibung der Ergebnisse
- 5.3.2 Statistische Auswertung
- 5.3.3 Diskussion
- 5.4 Untersuchung der Glukosetoleranz auf Geschlecht und Lebensalter
- 5.4.1 Geschlecht
- 5.4.2 Lebensalter
- 5.4.3 Diskussion
6. Untersuchungen der Glukosetoleranz und der Insulinsekretion bei Probanden mit verminderter Glukosetoleranz
- 6.1 Blutzuckerverlauf nach Zufuhr von 50g Glukose
- 6.1.1 oral
- 6.1.2 Magensonde
- 6.1.3 Duodenalsonde
- 6.2 Plasmainsulinverlauf nach Zufuhr von 50g Glukose
- 6.2.1 oral
- 6.2.2 Magensonde
- 6.2.3 Duodenalsonde
- 6.3 Zusammenfassung der Ergebnisse
- 6.3.1 Beschreibung der Ergebnisse
- 6.3.2 Statistische Auswertung
- 6.3.3 Diskussion
- 6.4 Untersuchung der Glukosetoleranz auf Geschlecht, Lebensalter und Körpergewicht
- 6.4.1 Geschlecht
- 6.4.2 Lebensalter
- 6.4.3 Körpergewicht
- 6.4.4 Diskussion
- 6.5 Diskussion des 5 Minutenwertes von Blutzucker und Plasmainsulin bei Probanden mit verminderter Glukosetoleranz
- IV Gesamtdiskussion und Zusammenfassung
7. Gesamtdiskussion
8. Zusammenfassung
9. Tabellenanhang
10. Literaturverzeichnis

I. Einleitung

Aufgrund des steigenden Lebensstandards zeigte sich in den meisten zivilisierten Ländern eine stete Zunahme des Diabetes mellitus (73, 57, 92).

In verschiedenen europäischen Ländern wurden bei Diabetes-Früherkennungsaktionen 1,2 % bis 1,5 % manifeste Diabetiker festgestellt (99). Bei Untersuchungen in den USA waren es sogar 3,4 %. Auch in Deutschland hat die Häufigkeit der diabetischen Stoffwechselstörungen in den letzten Jahren zugenommen (49, 10, 92, 93). Die Zunahme liegt nach Mehnert bei 1,0 % bis 1,8 % (73).

Die Voraussetzung für die Entstehung eines Diabetes mellitus ist mit Wahrscheinlichkeit eine genetische Störung (97). Aufgrund von verschiedenen Diabetes Früherkennungs-Aktionen ist anzunehmen, daß die Latenzphase des Diabetes mellitus länger, als früher vermutet, beschwerdefrei verläuft (3,20). Als manifestationsbegünstigende Faktoren werden Übergewichtigkeit (73, 62) und Bewegungsmangel, Stress-situationen sowie Infekte und immunologische Prozesse angegeben. Wichtige Möglichkeiten der Verhütung oder Verzögerung ernster diabetischer Komplikationen, besonders der arteriosklerotischen Gefäßprozesse an den Coronarien (13, 65, 76), den Augen (30, 100), im Gehirn sowie in der Niere und den Extremitäten (13, 75, 71) bestehen in der möglichst frühzeitigen Erkennung sowie der sorgfältigen Behandlung des Diabetikers. Diese Gefäßkomplikationen sind die überwiegende Todesursache des Diabetes mellitus (104, 62), während das Coma diabeticum mit 1 % bis 2 % nur einen geringen Anteil der Todesursachen darstellt (76).

Es erscheint daher wesentlich, so frühzeitig wie möglich die diabetische Stoffwechsellage zu erkennen. Patienten mit herabgesetzter Glukosetoleranz, die von verschiedenen Untersuchern zu 2,5 bis 15 % innerhalb der Bevölkerung gefunden wurden (99, 60), sollten daher besonders aufmerksam vom Arzt überwacht werden.

Folgende Überlegungen stellen den Ausgangspunkt für unsere Untersuchungen dar:

Die Zuckerresorption findet im Duodenum sowie im oberen Jejunum statt (7). Bei oraler Glukosezufuhr bestünde die Möglichkeit der Resorption durch den Magen. Wenn man die Glukose durch eine Duodenalsonde zuführt, ist eine Duodenalresorption garantiert und die Magenresorption ausgeschlossen. Uns interessierte, ob nach Zufuhr von Glukose unter Ausschluß der Magenpassage der Blutzuckerverlauf und die Insulinsekretion sowie die Reaktion des Fettstoffwechsels gegenüber der oralen Glukosegabe verändert abläuft.

Dazu wurde im Individualvergleich einem Kollektiv von Blutzuckergesunden sowie einem Kollektiv von Probanden mit verminderter Glukosetoleranz 50g Glukose per os durch die Magensonde und durch die Duodenalsonde zugeführt.

In der vorliegenden Arbeit werden die Beziehungen von Blutzucker und Insulin nach Glukosegabe an die verschiedenen Orte des Magen-Darmkanals dargestellt. Die entsprechenden Untersuchungen über Fettstoffwechsel und Insulin sind Inhalt der Dissertation von D. Doepp (31).

II. Definition der Studien des Diabetes mellitus und Methoden der Früherkennung

1. Diabetes - Definitionen

Durch die unterschiedliche Nomenklatur der Zuckerkrankheit bei den verschiedenen Untersuchergруппen sah sich die Weltgesundheitsorganisation veranlaßt, eine Expertenkommission für die Schaffung allgemeingültiger Termini einzusetzen. Im Folgenden werden die durch die Expertenkommission aufgestellten Definitionen, die nicht nur den manifesten Diabetes mellitus sondern auch die Vorstadien betreffen, wiedergegeben (108).

A. Potentieller Diabetes:

Personen mit nicht pathologischem Glukosetoleranztest, denen mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Diabetes vorausgesagt werden kann durch familiäre Belastung

- a) als eineiige Zwillingspartner, deren anderer Partner Diabetiker ist,
- b) als Kind zweier diabetischer Eltern,
- c) als Kind eines diabetischen Elternteiles, dessen anderer, nicht diabetischer Partner einen diabetischen Elternteil, Geschwister oder Nachkommen mit Diabetes hat oder hatte,
- d) bei Frauen mit einem lebenden oder toten Kind eines Geburtsgewichtes von 4,5 kg und mehr oder mit einem totgeborenem Kind mit Inselzellhyperplasie des Pankreas (ohne rh-Inkompatibilität).

B. Latenter Diabetes:

als latentdiabetisch werden Personen bezeichnet.

- a) mit normalen Werten beim Glukosetoleranztest, die unter Belastung wie Schwangerschaft, Infektion, stress oder Fettleibigkeit pathologische Werte aufweisen,
- b) die bei Provokationstests pathologische Blutzuckerkurven zeigten.

C. Asymptomatischer Diabetes

(auch als subklinischer oder chemischer Diabetes bezeichnet):

- a) Das Vorliegen eines asymptomatischen Diabetes wird angenommen bei Personen mit pathologischen Werten im Glukosetoleranztest, bei denen der Nüchternblutzucker ("wahre Glukose") unter 130 mg % im kapillarblut oder 125 mg % im venösen Blut liegt. Ein unterer Glukosegrenzwert wurde von dem Expertenkomitee nicht angegeben.
- b) Bei Personen, die pathologische Werte im Glukosetoleranztest zeigen und bei denen auch die Nüchternblutzuckerwerte über den obengenannten Werten liegen.
- c) Bei Personen, deren 2-Stunden-Blutzuckerwert venos abgenommen 130 mg % und darüber (wahre Glukose) und kapillar abgenommen 140 mg % und darüber (wahre Glukose) nach Glukosebelastung beträgt.

D. Klinisch-manifester Diabetes:

Die Diagnose "Manifester Diabetes" lässt sich bei Patienten stellen, die pathologische Blutzuckerwerte und Harnzuckerausscheidung sowie die Symptome und eventuell Komplikationen des Diabetes aufweisen.

Anmerkung zum Begriff "Prädiabetes":

Als Prädiabetes kann ein Zustand nur retrospektiv bezeichnet werden. Er entspricht der Zeitspanne zwischen Konzeption und der Erkennung des Diabetes, gleichgültig, in welchem Stadium. Er ist damit eher der Forschung als der Klinik vorbehalten. Es können im Stadium des Prädiabetes teilweise schon erhöhte Werte des Plasma-Insulins sowie Insulinantagonisten auftreten. Außerdem kann man bereits Veränderungen an den Gefäßen feststellen. Prädiabetische Frauen bringen oft schon Kinder mit erhöhtem Geburtsgewicht zur Welt. Definitionsgemäß schließt der Begriff Prädiabetes jedoch faßbare Veränderungen der Glukosetoleranz aus.

2. Kriterien der Glukosetoleranz

Von der Epidemiologischen Studiengruppe der Europäischen Diabetesgesellschaft (99, 46) wurden aufgrund der Erfahrungen aus verschiedenen Diabetes-Früherkennungsaktionen die Grenzwerte der Glukosetoleranz aufgestellt (Tab.1).

Blutzuckergrenzwerte ("wahre Glukose") 1 und 2 Stunden nach oraler Belastung mit 50g Glukose oder 1g Glukose pro kg Körpergewicht			
Glukosetoleranz	Nüchtern	nach oraler Glukosebelastung	
		BZ 60 Min.	BZ 120 Min.
normal	weniger als 100 mg %	weniger als 160 mg %	weniger als 120 mg %
herabgesetzt	Grenzfall	(Borderline)	
diabetisch	130 mg % und darüber	220 mg % und darüber	150 mg % und darüber

Tab. 1: Blutzuckergrenzwerte der Europäischen Epidemiologischen Studiengruppe für normale, herabgesetzte und diabetische Glukosetoleranz.

Die Expertenkommission der Weltgesundheitsorganisation konnte über die Festsetzung von Grenzwerten des Blutzuckerverlaufes keine Einigung erzielen. Sie gab lediglich eine Empfehlung für den Nüchternblutzucker sowie den 120-Minuten-Blutzuckerwert nach Glukosebelastung heraus (108). Über den 60-Minuten-Wert ist keine endgültige Aussage gemacht worden (Tab. 2).

Blutzuckergrenzwerte		
Blut	normal	diabetisch
venös	110 mg %	130 mg %
kapillar	120 mg %	140 mg %

Tab. 2: Blutzuckergrenzwerte 2-Stunden nach Glukosebelastung entsprechend den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation-Expertenkommission.

Für die von uns durchgeführten Untersuchungen wurden die Probanden entsprechend den von der Europäischen Epidemiologischen Studiengruppe veröffentlichten Blutzuckergrenzwerten ausgewählt.

3. Methoden der Diabetes-Früherkennung

Bei Diabetes-Suchaktionen wird mit verschiedenen Methoden nach einer latenten Kohlehydratstoffwechselstörung gesucht. Besondere Bedeutung hat auf diesem Sektor die labor-chemische Untersuchung des Blutzuckers erlangt. Als die zuverlässigsten Methoden zur Blutzuckerbestimmung erwiesen sich die enzymatischen Bestimmungen mit Glukose-Oxydase (55) und Hexokinase (14) oder die ortho-Toluidin-Methode (33).

Die dabei bestimmte "Wenre Glukose" liegt 5 bis 20 mg % unter den werten, welche mit den früher üblichen reduktionsmethoden nach Somogyi-Nelson (98), Frank-Kirberger und Hagedorn-Jensen (51) ermittelt wurden. Die kolorimetrischen blutzuckerbestimmungen nach Crecelius-Seifert sowie die Teststreifenuntersuchungen erwiesen sich wegen erheblicher Ungenauigkeit als ungeeignet. Einzelne Blutzuckerbestimmungen, ob nüchtern oder postprandial besitzen keine Aussagekraft.

3.1 Oraler Glukosetoleranz-Test

In den letzten Jahren gab es intensive wissenschaftliche Auseinandersetzungen über die Durchführung von oralen Glukosebelastungen. Besonders die zu verabreichende Glukosemenge wurde sehr unterschiedlich beurteilt. Die Expertenkommission der Weltgesundheitsorganisation (108) schlägt zwei Glukosemengen vor:

- 1) 50 g Glukose (Dextrosemonohydrat) als 10- bis 20 %ige Lösung, möglichst mit kalorienfreien Geschmacksstoffen versetzt, zur Vermeidung von Übelkeit. Bei Kindern und untergewichtigen Erwachsenen kann man auch 30 g/m^2 Körperoberfläche verabreichen.
- 2) 100 g Glukose in 400 ml Wasser, möglichst mit kalorienfreien Geschmacksstoffen. Kinder und untergewichtige Personen sollten 60 g/m^2 Körperoberfläche erhalten.

Die meisten europäischen Arbeitsgruppen sowie verschiedene Untersucher in der Bundesrepublik Deutschland empfehlen die orale Belastung mit 50 g Glukose (70, 3, 99, 56, 94) wegen der besseren Magenverträglichkeit und um Fehler durch unterschiedlich schnelle Resorption auszuschalten.

Dagegen geben viele amerikanische Untersuchungsgruppen und einige deutsche Experten, wie zum Beispiel Mehnert, der Glukosebelastung mit 100 g den Vorzug (7, 80, 75). Andere Autoren experimentierten mit 25 g oder 75 g Glukose (60, 46) oder mit 1 g pro kg Körpergewicht. Sie kamen jedoch zu der Ansicht, daß es gleichgültig sei in Bezug auf den Blutzucker-verlauf, welche Menge Glukose pro kg Körpergewicht appliziert wurde.

Als Voraussetzung für alle Glukosetests gilt, daß der Proband 3 Tage vor Durchführung der Untersuchung eine Normalkost mit etwa 250 g Kohlehydraten täglich zu sich nimmt. Es soll dem Test eine Nüchternperiode von 12 Stunden vorausgehen, in der nicht gegessen, getrunken oder geraucht werden darf. Kurz vor oder während des Tests sind körperliche und psychische Belastungen zu vermeiden, da muskularbeit und Aufregungen die Glukosetoleranz verändern.

Bei folgenden Zustandsbildern ist der orale Glukose-toleranztest nur bedingt aussagefähig (18): Schwangerschaft, Zustand nach frischem Myokardinfarkt, Zustand nach Magenresektion, Erkrankungen des Magen-Darmtraktes, die Resorptionstörungen bewirken, Schilddrüsen Erkrankungen, fieberhafte Infektionen, akute wie chronisch-entzündliche Lebererkrankungen, Reduktionskost (Abmagerungskuren) und lange Bett-lägerigkeit.

Folgende Medikamente sind mindestens 3 Tage vor dem Test abzusetzen:

Saluretika, Antihypertensiva der Thiazidreihe, α -meth. 1- β -opa, Corticosteroide, steroidhaltige Antikonzeptiva, Laxantien, Barbiturate, Salicylate, Pyrimidone und Tranquillizer.

Bei der oralen Glukosebelastung trinkt der Proband innerhalb von 5 Minuten die mit Aromastoffen versetzte Glukosemenge in 10 % bis 25 %iger Lösung. Der Blutzucker wird aus Kapillarblut üblicherweise nüchtern sowie 60 und 120 Minuten nach Glukosegabe bestimmt.

3.2 2t-Auswertung

Für die Beurteilung der Glukosetoleranz sind von der Weltgesundheitsorganisation (108) nur für den Nüchternblutzuckerwert und den 120-Minuten-Blutzuckerwert nach Glukosebelastung Richtlinien herausgegeben worden. Über den 60-Minuten-Blutzuckerwert konnte keine endgültige Aussage gemacht werden.

Durch Blutentnahme nüchtern sowie 30, 60, 90, 120 Minuten nach Glukosegabe erlangt der orale Glukosetoleranztest eine größere Aussagekraft, besonders wenn das Flächenintegral der Blutzuckerkurve errechnet wird. Diese Auswertung ist jedoch mit großem Zeit- und Arbeitsaufwand verbunden. Es empfiehlt sich daher für den oralen Glukosetoleranztest die 2-Zeit-Auswertung (2t-Auswertung) der Blutzuckerwerte (47). Sie ergibt sich aus der Addition des 60-Minuten-Blutzuckerwertes (t_1) und des 120-Minuten-Blutzuckerwertes (t_2). Bei normaler kohlehydratstoffwechsellaage soll der 2t-Wert unter 280 liegen.

Für den manifesten Diabetes sind Werte über 370 angegeben. Die Phase des asymptomatischen Diabetes ist danach gekennzeichnet durch einen 2t-Wert zwischen 280 bis 370. Zwar beeinflussen noch unbekannte Faktoren die Reproduzierbarkeit des oralen Glukosetoleranztests. Er zeigt Abhängigkeit vom Lebensalter der Patienten. Dennoch hat sich bei Suchaktionen nach latenten und manifesten Diabetikern der orale Glukosetoleranztest bewährt.

2.3 Weitere Glukosebelastungstests

Außer der oralen Glukosebelastung hat man noch verschiedene andere Tests entwickelt, die hauptsächlich für wissenschaftliche Untersuchungen von Interesse sind:

- a. Intravenöser Glukosetoleranztest (56)
- b. Cortison-Glukosetoleranztest (35)
- c. Intravenöser Provokationstest
mit Tolbutamid (102).

Diese Untersuchungen benötigen für ihre Auswertung einen großen Zeit- und Personalaufwand. Von vielen Autoren wird daher der orale Glukosetoleranztest auch für wissenschaftliche Untersuchungen herangezogen (91).

III. Untersuchungen über die Glukosetoleranz
und die Insulinsekretion nach oraler, intragastraler
und intraduodenaler Zufuhr von 50 g Glukose bei
Probanden mit normaler und verminderter Glukose-
toleranz

4. Durchführung der Studie

An einem Kollektiv von 10 Blutzucker-Gesunden und einem zweiten Kollektiv von 10 Probanden mit Glukosetoleranzminderung wurden Glukosetoleranztests mit 50 g Glukose in 25 %iger Lösung durchgeführt. Jeder Proband wurde im Individualvergleich in Abständen von 24 Stunden dreimal untersucht. Er erhielt die Glukosemenge per os mit einer Magensonde und mit der Duodenalsonde. Die 10 blutzucker-gesunden Probanden wurden wegen nicht-diabetischer Erkrankungen stationär behandelt oder sie stellten sich freiwillig für die Untersuchungen zur Verfügung. Bei der Auswahl dieser Probanden wurden die in Abschnitt 2 (S. 5) aufgeführten Kriterien über die Glukosetoleranz berücksichtigt.

Bei der Gruppe der Probanden mit verringerter Glukosetoleranz war diese durch einen oralen Glukosetoleranztest nachgewiesen worden. Die Untersuchten befanden sich aber wegen anderer Leiden in stationärer Behandlung.

In Tabelle 3 und 4 sind die klinischen Diagnosen der Probanden, ihr Geschlecht, Alter, sowie Körpergröße und Körpergewicht zusammengefaßt. Während bei keinem der Patienten aus der Gruppe der Blutzuckergesunden eine kohlenhydratstoffwechselstörung festzustellen war, hatten die Probanden mit Glukosetoleranzminderung in der Voruntersuchung alle einen pathologischen 120-minuten-Blutzuckerwert über 140 mg %.

In der 2t-Auswertung des Glukosetoleranztestes, welche außerdem als Auswahlkriterium diente, zeigten sie Maßzahlen zwischen 280 bis 370 (siehe Abschnitt 3, 2, S. 9), die ebenfalls die herabgesetzte Glukosetoleranz bestätigen.

Kollektiv mit normaler Glukosetoleranz					
No.	Geschlecht	Alter	Körper- Größe (cm)	Körper- Gewicht (kg)	Diagnose
1	weibl.	52	160	67	periphere Durchblutungs- störung ohne Hyperlipidäm
2	weibl.	33	172	62	vegetative Dystonie
3	männl.	46	174	71	Candida-Mykose
4	männl.	28	180	70	Hypotonie
5	männl.	45	184	64	Herzrhythmusstörung
6	weibl.	50	163	58	Klimakterische Beschwerden
7	weibl.	29	174	55	freiwillig
8	weibl.	24	158	50	freiwillig
9	männl.	27	165	61	hyperventilatorische Tetanie
10	weibl.	20	170	52	vegetative Dystonie

Tab. 3 : Übersicht über Geschlecht und Alter, Körpergröße und Körpergewicht sowie klinische Diagnose der blutzucker-
gesunden Probanden.

Kollektiv mit herabgesetzter Glukosetoleranz

No.	Geschlecht	Alter	Körper- Größe (cm)	Körper- Gewicht (kg)	Diagnose
1	männl.	63	180	80	Colitis mucosa
2	männl.	39	165	94	Erysipel, Adipositas
3	weibl.	61	165	63	Cholelithiasis
4	weibl.	77	160	59	Linksherzinsuffizienz, Cholelithiasis
5	männl.	66	162	85	Hypertonie, Tachyarrhythmien
6	männl.	50	168	70	Coronarinsuffizienz
7	weibl.	59	152	52	Salmonellose, Ischialgie
8	männl.	62	168	84	Hypertonus, Coronarinsuffizienz
9	männl.	66	164	74	Harnwegsinfekt
10	weibl.	40	168	85	Cholelithiasis

Tab. 4 : Übersicht über Geschlecht und Alter, Körpergröße und Körpergewicht sowie klinische Diagnose der Probanden mit verringerter Glukosetoleranz.

Die Versuche wurden in der Zeit von März bis Ende September eines Jahres durchgeführt. Es ist ungeklärt, ob dadurch gewisse jahreszeitabhängige Veränderungen auf die Untersuchungen einwirken konnten. Als Idealfall müßte eine zeitliche Koordinierung der Versuche an allen 20 Probanden gleichzeitig gelten, was jedoch praktisch nicht möglich und aufgrund des ausgewählten Patientenmaterials nicht zu bewerkstelligen war.

Als erster Glukosetoleranztest wurde immer die Glukosebelastung mittels einer der beiden Sondenarten durchgeführt, um die Möglichkeit zu prüfen, ob diese Versuchsmethode bei den Probanden technisch durchzuführen war.

Als zweite und dritte Untersuchung wurde dann unterschiedlich die orale oder die andere Sondenglukosebelastung durchgeführt.

Das entspricht zwar nicht genau der von den Statistikern geforderten Verteilung der Versuche nach Zufallszahlen (Randomisierung), garantierte aber, daß ein Proband, der die erste Sondenuntersuchung erfolgreich beendet hatte, auch bei den anderen Versuchen zur Verfügung stand.

Die Durchführung aller 3 Versuche geschah an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Damit sollten mögliche Umwelteinflüsse auf die Probanden weitgehend eingeschränkt werden. Die Möglichkeit, daß die Glukosebelastung vom vortag noch nach 24 Stunden irgendeinen Einfluß auf die nächste Untersuchung ausüben würde, erscheint uns nicht einleuchtend. In der Literatur ließen sich keine Anhaltspunkte für das Bestehen solcher Überhangsbeziehungen finden.

Entsprechend den in Abschnitt 3.1 (S. 7) empfohlenen Maßnahmen wurde die Versuchsperson angehalten, 12 Stunden vor dem Test nicht zu essen, zu trinken oder zu rauchen. Außerdem sollte sie 3 Tage vor den Untersuchungen die vorgeschriebene kohlehydratreiche Kost von etwa 250 g Kohlehydrat pro die zu sich nehmen (108).

Die Untersuchungen wurden am Krankenbett durchgeführt. Zwar wird empfohlen, die Tests nicht beim bettlägerigen Patienten vorzunehmen, da die Ergebnisse dann nur bedingt verwertbar seien (108, 71). Aus technischen Gründen blieb uns jedoch bei unserer Studie keine andere Möglichkeit. Für die Testdauer von 2 Stunden wurde in die Kubitalvene 0,9 %iges Kochsalz infundiert, um die Belastungen durch die mehrmaligen Blutabnahmen für den Probanden so gering wie möglich zu halten.

Die Blutabnahme für die Blutzucker- und Insulinbestimmungen erfolgten immer zu gleicher Zeit, nämlich nüchtern sowie 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120 Minuten nach Glukosegabe. Bei einigen Probanden wurde zusätzlich bereits nach 5 Minuten Blut zur Blutzucker- und Insulinbestimmung entnommen.

Bei dem oralen Glukosetoleranztest trank der Proband nach Entnahme des Nüchternblutes die 25 %ige Glukoselösung innerhalb von 5 Minuten.

Für die intragastrale Glukosegabe wurde eine Magensonde gelegt. Ihre Lage im Magen kontrollierten wir durch Aspiration von Magensaft. Den pH-Wert des Magensaftes bestimmten wir mit pH-Papier der Firma Boehringer - Mannheim. Er lag meist zwischen pH 1,0 und 3,9. Bei einigen Untersuchungen wurde Magenschleim mit aspiriert, so daß der pH-Wert 4,5 betrug. Das Einführen des Magenschlauches dauerte in der Regel 2 bis 15 Minuten. Erst danach wurde der Nüchternwert entnommen und die Kochsalzinfusion angelegt.

Die Applikation der leicht erwärmten 25 %igen Glukoselösung in den Magen erfolgte durch den Schlauch über 5 Minuten mit 20 ml-Spritzen. Danach wurde der Schlauch entfernt.

Die Einführung der Duodenal-Sonde dauerte meist ca. 15 Minuten. Nach 20 bis 45 Minuten kam es in Linkslage des Patienten und Tieflagerung des Kopfes zum Abfließen des Gallensaftes aus der Sonde. Er zeigte regelmäßig einen pH-Wert von 7,5 bis 9,0. Danach erfolgte bei liegender Duodenalsonde regelmäßig eine Röntgenkontrolle. Nach Entnahme des Nüchternblutes und Anlegen der 0,9 % NaCl-Infusion wurde über 5 Minuten 50 g Glukose als 25 %ige Lösung appliziert und anschließend die Sonde entfernt. Der Versuchsperson wurden zu den oben angegebenen Zeiten 8 bis 10 ml venöses Blut abgenommen. Für die Blutzuckerdoppelbestimmung wurden dann jeweils 0,1 ml Blut abpipettiert. Zur Insulinbestimmung benötigten wir 2 bis 3 ml Plasma, welches bis zur Aufarbeitung eingefroren wurde. Die restlichen ca. 5 ml Blut wurden zur Untersuchung des freien Glycerins und der Neutralfette verwendet. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden in einer gesonderten Arbeit mitgeteilt (31).

4.1 Labordiagnostik

4.1.1 Die Blutzuckerbestimmungen erfolgen enzymatisch mit Glukoseoxydase (94).

(Biochemica Test, Boehringer - Mannheim)

Dabei wird o-Dianisidin unter Bildung eines rot-braunen Farbstoffes dehydriert. Die Intensität des Farbstoffes ist proportional der Glukosekonzentration, die am Eppendorf-Photometer bei einer Wellenlänge von 436 nm gemessen wird. Die durchschnittliche Fehlerbreite der Doppelbestimmungen beträgt $\pm 5\%$ (94).

- 4.1.2 Das Plasmainsulin wurde immunologisch nach Hales und Randle (53) bestimmt. Die Methode beruht auf dem Prinzip der Isotopenverdünnung. Durch Sensibilisierung entstehen beim Meerschweinchen Insulinantikörper. Sie binden bei Zugabe von Plasma einen Teil der in der Lösung enthaltenen Insulinmoleküle, während der Überschuß des freien Hormons nicht gebunden wird. Durch Verwendung einer bekannten Menge von mit J 131 - markiertem Insulin läßt sich das Ausmaß der Bindung und damit die Insulinmenge im zugegebenen Plasma bestimmen, da nach mehrtägiger Inkubation ein Gleichgewicht zwischen gebundenen und markierten Insulinmolekülen eintritt.

Das Verhältnis von gebundenem und freiem J 131 gilt auch für das nicht markierte Hormon.

Wir danken der Firma Schering AG. für die freundlicherweise für uns durchgeführten Plasmainsulinbestimmungen.

Das dazu verwendete Reagenz war Insulin-Immunoassay-Kit (Amersham).

4.2 Statistik

Es wurden zweifaktorielle Varianzanalysen, sowohl univariat als auch multivariat, am Modell mit fixen Effekten durchgeführt (106).

Als Faktoren traten auf:

1. Die Behandlungen (orale Glukosegabe sowie Glukosezufuhr durch die Magen- und Duodenalsonde).
2. Die Probanden (2 Kollektive aus je 10 Personen bestehend).

Die Prüfung auf Unterschiede zwischen Behandlungen und Probanden erfolgte gegen die Wechselwirkung Behandlungen x Probanden.

Die Ergebnisse wurden elektronisch am Computer J Bm 360/50 mit dem Programm BmD x 69 ermittelt.

Den Herren Drs. Hartmann und Wiemann der Abteilung für Biostatistik der Firma Schering AG., Berlin danken wir für die statistische Auswertung.

5. Glukosetoleranzuntersuchungen bei Blutzuckergesunden
 - 5.1 Blutzuckerterlauf nach Zufuhr von 50 g Glukose
 - 5.1.1 oral
 - 5.1.2 durch Magensonde
 - 5.1.3 durch Duodenalsonde

In der Tabelle 5 sind die Blutzuckermittelwerte $\bar{x}$ mit Standardabweichungen $s_{\bar{x}}$ der Probanden mit normaler Glukosetoleranz nach den 3 Verabreichungsarten aufgeföhrt. Sie sind in Abbildung 1 graphisch dargestellt. Sie wurden in Abhängigkeit von den Abnahmezeiten nüchtern (0), sowie 10, 20, 30, 45, 60, 90 und 120 Minuten nach Glukosegabe aufgetragen. Die Originalwerte finden sich in Tabelle 1 des Anhangs.

Blutzuckermittelwerte beim Kollektiv mit normaler Glukosetoleranz						
t/min.	oral		Magensonde		Duodenalsonde	
	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
0	85.4	2.2	91.8	1.8	90.8	3.7
10	102.3	2.5	101.0	4.7	120.0	2.9
20	133.5	4.0	129.7	5.5	137.9	3.4
30	152.4	5.8	149.8	5.2	149.2	4.4
45	160.6	7.8	150.2	4.9	139.5	6.7
60	140.8	4.7	145.8	5.4	127.1	8.4
90	114.5	7.4	128.0	7.7	102.5	4.1
120	101.5	7.3	105.6	6.9	92.4	3.3

Tab. 5: Blutzuckermittelwerte ($\bar{x}$ in mg %) mit Standardabweichungen $s_{\bar{x}}$ bei Blutzuckergesunden nach

- 5.1.1 oraler Glukosebelastung
- 5.1.2 Glukosebelastung durch Magensonde
- 5.1.3 Glukosebelastung durch Duodenalsonde

- 5.2 Plasmainsulinverlauf nach Zufuhr von 50 g Glukose
- 5.2.1 oral
- 5.2.2 durch Magensonde
- 5.2.3 durch Duodenalsonde

Die Tabelle 6 stellt die Zusammenfassung der Plasmainsulinmittelwerte $\bar{x}$ mit Standardabweichungen s_x der Probanden mit normaler Glukosetoleranz nach den 3 Behandlungen dar. Die Originalwerte sind in Tabelle 2 des Anhangs zusammengefaßt.

In der Abbildung 2 finden sich die Plasmainsulinmittelwerte in graphischer Darstellung. Sie wurden in $\mu\text{E/ml}$ in Abhängigkeit von der Zeit 0, 10, 20, 30, 45, 60, 90 und 120 Minuten aufgetragen.

Plasmainsulinmittelwerte beim Kollektiv mit normaler Glukosetoleranz:						
t/min.	oral		Magensonde		Duodenalsonde	
	$\bar{x}$	s_x	$\bar{x}$	s_x	$\bar{x}$	s_x
0	10,4	1.5	17.2	2.7	10.8	0.8
10	21.3	2.4	31.9	7.2	38.7	4.2
20	42.9	7.7	51.5	11.0	62.1	10.1
30	51.7	9.1	60.0	11.2	56.6	7.6
45	61.5	11.5	64.5	13.3	48.7	5.9
60	52.9	9.0	60.4	11.5	37.7	6.0
90	35.2	5.8	36.3	4.8	26.5	5.3
120	22.2	3.6	23.4	2.1	16.8	3.3

Tab. 6 : Insulinmittelwerte ($\bar{x}$ in $\mu\text{E/ml}$) mit Standardabweichungen s_x bei Blutzuckergesunden nach

- 5.2.1 oraler Glukosebelastung
- 5.2.2 Glukosebelastung durch Magensonde
- 5.2.3 Glukosebelastung durch Duodenalsonde

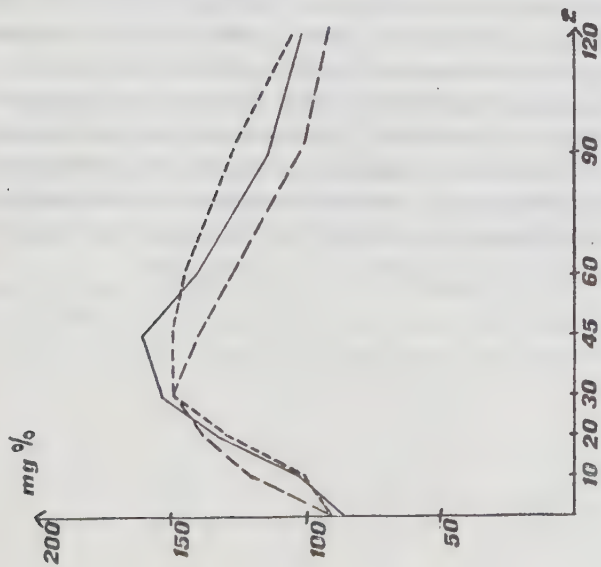


Abb.1:

Blutzuckermittelwertkurven bei Blutzucker-
gesunden nach
oralen Glukosebelastung
Glukosebelastung durch Magensonde -----
Glukosebelastung durch Duodenalsonde

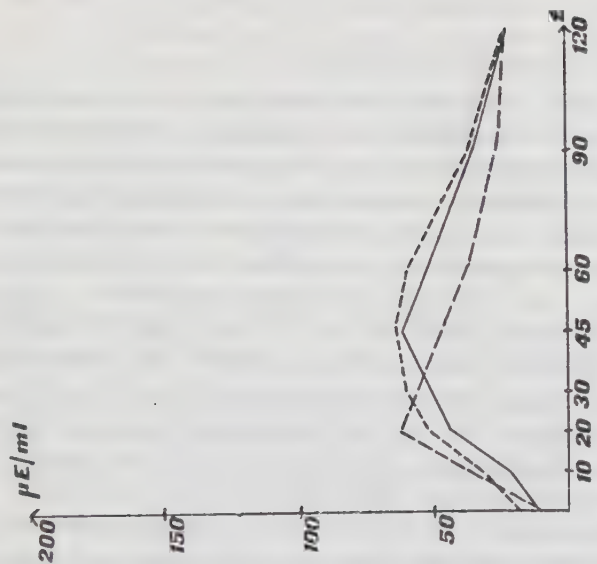


Abb.2:

Insulinmittelwertkurven bei Blutzucker-
gesunden nach
oralen Glukosebelastung
Glukosebelastung durch Magensonde -----
Glukosebelastung durch Duodenalsonde

Zusammenfassung der Ergebnisse der Probanden mit normaler Glukosetoleranz

Beschreibung der Ergebnisse

Die Blut- und Plasmainsulinkurven nach Durchführung der drei Behandlungen bei Probanden mit normaler Glukosetoleranz sind in Abbildung 1 und 2 dargestellt. Die Blutzucker-Nüchternwerte vor Glukosezufuhr durch die Magen- und Duodenalsonde liegen beide ca. 5 % höher als nach oraler Belastung. Da das Nüchternblut jeweils bei liegender Sonde entnommen wurde, liegt die Vermutung nahe, daß es sich um einen Katecholaminbedingten Blutzuckeranstieg handelt. Die unterschiedlichen Ausgangswerte haben jedoch keinen Einfluss auf den weiteren Verlauf der Blutzuckerkurven, da später keine entsprechende Erhöhung der Blutzuckerwerte nach intragastraler und intraduodener Glukosezufuhr festzustellen ist. 10 Minuten nach Glukosegabe liegt der mittlere Blutzuckerwert in der Duodenalkurve wesentlich höher als der mittlere Blutzuckerwert nach oraler oder intragastraler Glukosegabe. Nach 10 Minuten erreichen in allen drei Kurven die Blutzuckerwerte einen annähernd gleich hohen Wert, welcher gleichzeitig das Maximum der Duodenalkurve darstellt. Die Blutzuckerkurve nach oraler Belastung steigt weiter an und erreicht ihr Maximum nach 45 Minuten. Das Maximum der Magenkurve verläuft als Plateau von 30 bis 60 Minuten. Der Blutzuckerabfall erfolgt bei Glukosezufuhr in den Magen am flachsten und bei Glukosezufuhr ins Duodenum am steilsten.

Die orale Blutzuckerkurve nimmt einen mittleren Verlauf. Trotzdem ist deutlich zu erkennen, daß sich die mittleren Blutzuckerwertkurven nach oraler und gastraler Glukosebelastung von der duodenalen Blutzuckerkurve absetzen. Die Duodenalkurve erreicht nach 2 Stunden fast wieder ihren Ausgangswert, während bei Zufuhr in den Magen und oraler Glukosebelastung die Werte nach 120 Minuten noch etwa 10 bzw. 23 % über ihren Nüchternwerten liegen.

Die prozentualen Angaben über Maximum und 2-Stundenwert sind der Tabelle 7 (Seite 24) zu entnehmen.

Die Plasmainsulinkurven nach oraler, intragastraler und intraduodenaler Glukosebelastung nehmen einen ähnlichen Verlauf wie die Blutzuckerkurven.

Die Insulinnüchternwerte vor oraler und intraduodenaler Glukosegabe liegen zusammen. Der mittlere Nüchternwert des Plasmainsulins vor Glukosezufuhr in den Magen liegt 70 % höher. Diese Erhöhung ist zu erklären durch drei Probanden im Kollektiv, welche bereits einen deutlich erhöhten Insulinnüchternwert hatten. Während nach intraduodenaler Glukosebelastung die Insulinmittelwertkurve sofort einen starken Anstieg zeigt und nach 20 Minuten ihr Maximum erreicht, verläuft die mittlere Plasma-Insulinkurve nach oraler Glukosebelastung zuerst flacher und hat ihr Maximum nach 45 Minuten.

Der Plasmainsulinabfall bei intraduodenaler Glukosebelastung ist steil und verläuft tiefer als nach oraler oder intragastraler Glukosebelastung.

Der Plasmainsulinwert nach 2 Stunden bei intraduodenaler Glukosezufuhr befindet sich noch 70 % über dem Nüchternwert.

Die mittlere Insulinkurve nach intragastraler Glukosegabe zeigt ein entsprechendes Verhalten wie die Insulinkurve nach oraler Glukoseverabreichung. Ihr Abfall nach dem Maximum bei 45 Minuten nach Belastung ist flach.

2 Stunden nach gastral er Glukosegabe liegt die Mittelwertskurve des Plasmainsulins noch 30 %; die nach oraler Glukosegabe noch 120 % über ihren Ausgangswerten. Die prozentuale Zusammenstellung findet sich in Tab. 8 (Seite 24).

Der Vergleich der mittleren Blutzucker- und Plasmainsulinkurven zeigt, daß die Verläufe nach oraler und intragastraler Glukosezufuhr sich weitgehend entsprechen. Es tritt sowohl bei den Blutzucker- als auch bei den Insulinkurven nach 45 Minuten das Maximum auf.

Auch die mittleren Blutzucker- und Plasmainsulinkurven nach intraduodenaler Glukosegabe stimmen in ihrem Verlauf mit den Kurven der beiden anderen Verabreichungsarten überein. Sie liegen jedoch in ihrem Niveau tiefer und die Maxima der Blutzuckerkurve und der Plasmainsulinkurve decken sich zeitlich nicht.

Maximaler Blutzuckerwert und 120-Minuten-Blutzuckerwert nach Glukose- belastung in Prozenten zum Ausgangswert		
Glukosegabe	Maximumwert in %	120-Minuten-Wert in %
oral	87	23
intragastral	63	10
intraduodenal	66	2

Tab. 7 : Gemessene mittlere Maximalwerte und 120-Minuten-Werte des Blutzuckers bei Probanden mit normaler Glukosetoleranz nach oraler, intragastraler und intraduodenaler Glukoseapplikation in Prozenten, bezogen auf den Nüchternwert.

Maximaler Plasmainsulinwert und 120-Minuten-Plasmainsulinwert nach Glukose- belastung in Prozenten zum Ausgangswert		
Glukosegabe	Maximumwert in %	120-Minuten-Wert in %
oral	500	120
intragastral	290	30
intraduodenal	530	70

Tab. 8 : Gemessene mittlere Maximalwerte und 120-Minuten-Werte des Plasmainsulins bei Probanden mit normaler Glukosetoleranz nach oraler, intragastraler und intraduodenaler Glukoseapplikation in Prozenten, bezogen auf den Nüchternwert.

5.3.2 Statistische Auswertung

Folgende Analysen wurden beim Kollektiv mit normaler Glukosetoleranz durchgeführt:

a. Vergleiche der Zeitkurven von Blutzucker- und Plasma-Insulin unter dem Einfluß der Behandlungen (Glukoseapplikationsart) mittels der multivariaten Varianzanalyse (MANOVA = multiple analysis of variance).

Im Gegensatz zur univariaten Varianzanalyse, in der die Homogenität der Mittelwerte mehrerer Gruppen einer Variablen geprüft wird, geht man bei der MANOVA von einem Satz von Variablen aus (Beobachtungsvektor), wobei auf Unterschiede zwischen Mittelwertsvektoren geprüft wird. Für jede Person liegt hier ein Beobachtungssatz von 7 Variablen (10, 20, 30, 45, 60, 90 und 120 Minuten-Werten) vor. Wir prüfen also auf Unterschiede im Verlauf der Zeitwirkungskurven für Behandlungen und Personen.

Die MANOVA zeigte folgende Ergebnisse:

Multivariate Varianzanalyse
für Blutzucker und Plasmainsulin beim Kollektiv
mit normaler Glukosetoleranz

Variable	Varianzursache	$\log \sum$	Approximierter F-Wert	F _{0,05}	F _{0,01}
Blutzucker	Behandlung (B)	56,542	2,30 ⁺	2,13	2,93
	Personen (P)	58,634	1,12 ⁻	1,49	1,76
	Wechselwirkung (B x P)	54,840			
Insulin	Behandlung (B)	54,124	1,31 ⁻	2,13	2,93
	Personen (P)	58,809	2,12 ⁺⁺	1,49	1,76
	Wechselwirkung (B x P)	52,991			

- = $P > 0,05$; + = $P < 0,05$; ++ = $P < 0,01$

*) = log der Determinante der Kovarianzmatrix

**) = zum F-Wert gehören :

für Behandlungen 14 und 24 Freiheitsgrade

für Personen 63 und 74 Freiheitsgrade

Tabelle 9 : Vergleich der 3 Zeitkurven über
120 Minuten des Blutzuckers und des
Plasmainsulins bei blutzuckergesunden
Probanden durch die multivariate
Varianzanalyse.

Der Vorwert wurde nicht in die Analyse einbezogen, da er den Zeitwirkungsverlauf nicht bedeutsam beeinflusste. Der Zeitverlauf des Blutzuckers im Kollektiv mit normalem Glukosetoleranztest wird signifikant durch die Applikationsart der Glukose beeinflusst. In den mittleren Plasmainsulinwerten unterschieden sich die Probanden hochsignifikant. Der individuelle Kurvenverlauf ist ausgeprägt. Der paarweise Vergleich der 3 Verabreichungsarten der Glukose untereinander brachte beim Blutzucker folgendes Ergebnis:

Paarweiser Vergleich der 3 Applikationsarten				
Varianzursache	log Σ	Approximierter F-wert	F 0,05	F 0,01
oral/Magen (B)	48,836	0,83 -	2,13	2,93
Personen (P)	55,571	1,09	1,49	1,76
Wechselwirkung (B x P)	47,754			
oral/Duodenal (B)	49,277	24,99 +	2,13	2,93
Personen (P)	54,402	1,50 -	1,49	1,76
Wechselwirkung (B x P)	45,194			
Magen/Duodenal (B)	47,689	2,24 -	2,13	2,93
Personen (P)	55,022	1,49 -	1,49	1,76
Wechselwirkung (B x P)	45,860			

Tab. 10 : Paarweiser Vergleich der mittleren Blutzuckerkurven über 120 Minuten in Abhängigkeit von den 3 Applikationsarten beim Kollektiv der Blutzuckergesunden.

Beim paarweisen Vergleich der 3 Applikationsarten untereinander konnte der Unterschied der Blutzuckerläufe nach oraler und intraduodener Glukosezufuhr auf dem 5 % Niveau signifikant gesichert werden.

Der Vergleich der Blutzuckerrelationen nach intra-gastraler und intraduodener Glukoseapplikation erbrachte kein signifikantes Ergebnis. Jedoch konnte bei den Zeiteinheiten 90 und 120 Minuten die Signifikanz zwischen diesen beiden Applikationsarten erfasst werden.

Der bei den mittleren Blutzuckerkurven gefundene signifikante Unterschied zwischen der oralen und der intraduodenalen Glukosebelastung konnte für die Plasmainsulinkurven nicht gesichert werden.

Untersuchung des Nüchternwertes von Blutzucker und Plasmainsulin						
Variable	Varianzursache	FG	D_q	F	F _{0,05}	F _{0,01}
Blutzucker	Behandlung O'(B)	2	118,53	1,38 ⁻	3,55	6,01
	Personen (P)	9	78,74	0,92 ⁻	2,46	3,60
	Wechselwirkung (B x P)	18	85,49			
Insulin	Behandlung O'(B)	2	145,60	7,44 ⁺⁺	3,55	6,01
	Personen (P)	9	71,71	3,66 ⁺⁺	2,46	3,60
	Wechselwirkung (B x P)	18	17,56			

Tabélle 10 a : Signifikanzberechnung des Nüchternwertes von Blutzucker und Plasma-insulin beim Kollektiv der Blutzuckergesunden.

Die Blutzuckernüchternwerte des Kollektivs waren vor Durchführung der drei Glukoseapplikationen nicht signifikant verschieden.

Die Nüchternwerte des Plasmainsulins zeigten sich schon vor den verschiedenen Glukoseverabreichungen signifikant unterschiedlich, ohne daß sich dafür eine Erklärung finden ließ. Vorwiegend entsteht der Unterschied durch die Erhöhung der Plasmainsulin-Nüchternwerte vor intragastraler Glukosezufuhr gegenüber den Werten vor den zwei anderen Behandlungen.

Da nach unseren Feststellungen die Nüchternwerte jedoch nicht ausschlaggebend auf den Kurvenverlauf sind, ist trotzdem ein Vergleich der Kurvenverläufe erlaubt.

b. Vergleiche der mittleren Flächenwerte:

Die Flächenwerte werden von der Zeitwirkungskurve und der Linie des Vorwertes parallel zur Zeitachse gebildet. Flächen, die unter der Vorwertlinie liegen, werden positiv und die über der Linie liegen, werden negativ gesetzt.

Es handelt sich also bei der Berechnung der Flächenwerte um eine Summation der Flächeninhalte pro Zeiteinheit nach der Formel $F_g = F_1 + F_2 + F_3 + F_4 + F_5 + F_6 + F_7 + F_8$.

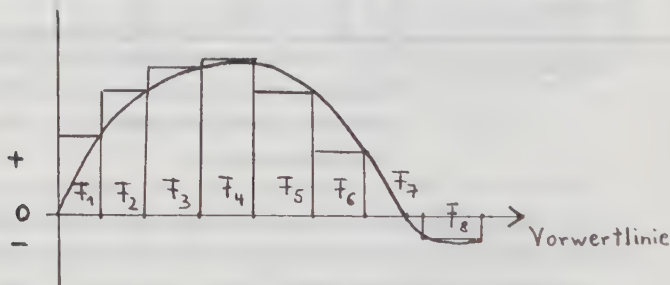


Abb.2a: Berechnung der Flächenwerte aus der Summe der Flächeninhalte pro Zeiteinheit.

Univariate Varianzanalyse						
	Varianzursache	df	SS	MS	F	p
Blutzucker	Behandlung (B)	1	1000,000	1000,000	10,00	0,00
	Personen (P)	9	1000,000	111,111	1,11	0,35
	Wechselwirkung (B x P)	9	1000,000	111,111	1,11	0,35
Insulin	Behandlung (B)	1	1000,000	1000,000	10,00	0,00
	Personen (P)	9	1000,000	111,111	1,11	0,35
	Wechselwirkung (B x P)	9	1000,000	111,111	1,11	0,35

Tabelle 11 : Ergebnisse der univariaten zweifaktoriellen Varianzanalyse für die Flächeninhalte über den Vorwertlinien für Blutzucker und Plasmainsulin beim Kollektiv mit normaler Glukosetoleranz.

Beim Vergleich der mittleren Flächeninhalte konnte bei dem Blutzucker der Unterschied zwischen den Applikationsarten sowie den Probanden auf dem 5 % Niveau bzw. 1 % Niveau signifikant gesichert werden.

Mittelwerte der Flächeninhalte			
Applikationsart	oral	Magensonde	Duodenalsonde
Blutzucker	- 4954	- 4571	- 3391
Insulin	- 3631	- 3364	- 3099

Tabelle 12 : Mittelwerte der Flächeninhalte in Abhängigkeit von den 3 Glukoseapplikationsarten beim Kollektiv mit normaler Glukosetoleranz.

Nur der mittlere Flächeninhalt, der vom Blutzucker-
verlauf über 120 Minuten gebildet wird, ist im ge-
sunden Kollektiv signifikant von der Applikations-
art der Glukose abhängig. Der Flächeninhalt des
Blutzuckerverlaufes nach intraduodenaler Glukose-
applikation ist erheblich reduziert.

c. Es erschien auch interessant zu untersuchen, ob
in dem biologischen Rückkopplungssystem Blutzucker-
Plasmainulin durch die unterschiedlichen Glukose-
applikationsarten unterschiedliche Reaktionen dieses
Systems erzielt wurden. Die multivariate Varianz-
analyse zeigt, daß im Kollektiv mit normalem Glu-
kosetoleranztest das biologische System von Insulin
und Blutzucker auf die Applikationsart der Glukose
unterschiedlich reagiert.

Analyse des biologischen Rückkopplungssystems Blutzucker-Insulin				
Varianzursache	$\log \sum$	Approximier- ter F-wert	F 0,05	F 0,01
Insulin/Blut- zucker (B)	34,732	2,83 ⁺	1,13	2,93
Personen (P)	36,343	3,74 ⁺⁺	1,49	1,76
Wechselwirkung (B x P)	34,157			

Tabelle 13 : Analyse des biologischen Rückkopplungs-
systems Blutzucker-Insulin in Abhängig-
keit von den 3 Glukoseapplikationsarten
beim Kollektiv mit normaler Glukose-
toleranz.

Beim Kollektiv der Blutzuckergesunden konnte ein von der Applikation der Glukose abhängiger Unterschied des Blutzucker-Insulin-Systems auf dem 5 % Niveau signifikant gesichert werden.

d. Da während der gesamten Auswertung immer wieder die individuelle Reaktion der Probanden auf die verschiedenen Glukoseverabreichungen als statistisch signifikant auffiel, wollten wir mit einer Korrelationsanalyse der Flächen des Blutzucker- und Insulinverlaufes ermitteln, ob Probanden mit hohen Blutzuckerwerten entsprechende Insulinreaktion zeigten. Es ließ sich jedoch bei dieser Flächenrelation keine Signifikanz finden.

Flächenkorrelation des Blutzuckers und Insulins	
Applikationsart	Approximierter F-Wert
oral	0,12 ⁻
Magensonde	0,50 ⁻
Duodenalsonde	0,14 ⁻

- = $P > 0,05$; + = $P < 0,05$

Tabelle 14 : Korrelationen zwischen den Flächeninhalten von Insulin und Blutzucker für jede Applikationsart beim Kollektiv der Blutzuckergesunden.

5.3.3 Diskussion

Die Frage nach den Auswirkungen der oralen und enteralen Glukosezufuhr auf Blutzucker und Pankreasinsulin hat seit vielen Jahren immer wieder verschiedene Autoren beschäftigt.

Schon 1922 wurden erste enterale Glukoseresorptionsversuche von Straub und Traugott durchgeführt (101). In den letzten Jahren befaßten sich von den deutschen Autoren besonders Förster und Lehnert mit der Veränderung der Blutzucker- und Insulinreaktion nach oraler und enteraler Glukosezufuhr. Im Tierversuch wurde von ihnen die Glukose meist durch eine einfache Duodenalsonde oder Bartelheimersonde zugeführt. Es zeigte sich dabei im Vergleich mit der direkten Darmperfusion, daß enteral geringere Mengen Glukose resorbiert werden (68, 72).

Bei Zufuhr von Glukose unterschiedlicher Konzentration ins Duodenum fanden die gleichen Autoren, daß höher konzentrierte Glukoselösungen gegenüber geringer konzentrierten langsamer resorbiert wurden (67). Dies konnte von anderen Untersuchern bestätigt werden (27, 1).

In der Studie von 1967 teilen Förster und Lehnert die Ergebnisse von oraler und intraduodenaler Glukose- und Fructosebelastungen mit, die an zehn gesunden Versuchspersonen mit verschiedenen Glukosekonzentrationen, allerdings nicht im Individualvergleich, durchgeführt wurden (42). Sie stellten dabei fest, daß bei intraduodenaler Glukosezufuhr der 15-Minuten-Blutzucker signifikant höher lag als bei oraler Glukosegabe, der 60-Minuten-Blutzucker dagegen signifikant niedriger als bei oraler Glukosebelastung.

Eine Beziehung zwischen der Glukosekonzentration der zugeführten Lösungen und der Höhe des 1-Stunden- bzw. 2-Stunden-Blutzuckerwertes ließ sich nicht bestätigen. Über die Insulinausschüttung wurden zur damaligen Zeit keine Untersuchungen gemacht.

In unserer Studie beschäftigten wir uns ebenfalls mit der Frage, welche Bedeutung die Applikationsart der Glukose auf den Blutzucker- und Plasmainsulinverlauf besitzt. Wir führten daher an drei aufeinander folgenden Tagen Glukosebelastungen mit 50 g Glukose oral, intragastral und intraduodenal durch und untersuchten über 2 Stunden die Blutzucker- und Plasmainsulinkonzentrationen. In unserem Kollektiv von 10 Kohlehydratstoff-wechselgesunden Versuchspersonen konnte ein signifikanter Unterschied des Blutzuckerlaufes nach oraler und intragastraler Glukosebelastung gegenüber der intraduodenalen Glukosezufuhr festgestellt werden.

Bei Ausschluss der Magenpassage zeigte sich ein stärkerer und früherer blutzuckeranstieg, sowie eine frühzeitigere Normalisierung des Blutzuckers. Verschiedene Autoren deuten den verlangsamten Blutzuckeranstieg bei oraler und intragastraler Glukoseapplikation als mechanisch bedingt. Dabei wird die Magenmotilität sowie die portionsweise Abgabe der Glukosemenge aus dem Magen in das Duodenum als limitierender Faktor der Glukoseresorption betrachtet (17, 74, 41, 39, 40).

Den Beweis für diese Auffassung erbrachte Mehnert, indem er nach Insulinzufuhr eine Steigerung der Magenmotilität erzielte (72, 42, 69).

Wir können somit die Aussagen von Förster und Mehnert (42) voll bestätigen.

Einen den Blutzuckerreaktionen entsprechenden Verlauf zeigte die Plasmainsulinsekretion. Hier fand sich nach Ausschluß der Magenpassage ein veränderter Sekretionstyp des Insulins gegenüber der Insulinsekretion nach oraler oder intragastraler Glukoseapplikation. Dieser Befund ließ sich jedoch statistisch nicht sichern. Der Vergleich der Flächeninhalte unter den Kurven bei verschiedenen Verabreichungsarten ergab eher, daß die über 2 Stunden sezernierte Insulinmenge von der Glukoseapplikationsart unabhängig ist. Wahrscheinlich ist der zeitlich frühere Aufstieg und Abfall der Insulinsekretion bei Glukoseapplikation ins Duodenum durch die beschleunigte Stimulierung der Sekretion von Entero-hormonen, speziell des Sekretins, bedingt. Diese Reaktion tritt klinisch nach massiver intraduodenaler Glukoseapplikation sowie beim Zustand nach Magenresektion als Dumping-Syndrom in Erscheinung (2).

In zahlreichen anderen Untersuchungen wurde über den deutlichen Insulinspiegelanstieg nach oraler Glukosegabe gegenüber der parenteralen Zufuhr berichtet (66, 9, 86, 87).

Auch durch exogen zugeführtes Sekretin kann ein erhöhter Insulinspiegel erzielt werden (34, 83, 78, 87).

Aus unseren Insulinbestimmungen dürfen wir annehmen, daß die intraduodenale Applikation der Glukose nicht zu einer Steigerung, sondern nur zu einer Beschleunigung der Sekretinproduktion führt, da die über 2 Stunden sezernierte Plasmainsulinmenge in allen 3 Applikationsarten praktisch gleich war. Die orale und intragastrale Glukosezufuhr stellt wahrscheinlich durch die portionsweise Glukosegabe aus dem Magen einen geringen Reiz für die Stimulierung der Entero-hormone dar, was sich in der verlangsamten Insulinreaktion widerspiegelt.

5.4 Beziehungen zwischen Glukosetoleranz, Geschlecht und Alter der Blutzuckergesunden

5.4.1 Geschlecht

Das Kollektiv mit normaler Glukosetoleranz bestand aus 4 männlichen und 6 weiblichen, nicht Übergewichtigen Probanden. Von den Männern waren 2 zwischen 21 und 40 Jahren und 2 zwischen 41 und 60 Jahren. Bei den Frauen gehörten 4 zur Gruppe der 21- bis 40-Jährigen und 2 zur Gruppe der 41- bis 60-Jährigen.

Bei allen 3 Glukoseapplikationsarten war der mittlere Blutzuckeranstieg nach Glukosegabe bei den beiden Geschlechtern annähernd gleich. Der mittlere Blutzuckerabfall lag jedoch nach oraler und intragastraler Glukosegabe bei den weiblichen Probanden eindeutig höher als bei den männlichen. Beim 2-Stunden-Wert beträgt die Differenz ungefähr 20 %.

Die intraduodenale Glukosebelastung zeigte ein umgekehrtes Ergebnis. Die mittlere Blutzuckerkurve liegt nach 45 Minuten bei den männlichen Probanden um 20 % höher. 100 Minuten nach Glukosebelastung verlaufen die mittleren männlichen Blutzuckerwertkurven mit den weiblichen wieder parallel.

Die mittleren Plasmainsulinkurven ergeben nach den drei unterschiedlichen Glukoseapplikationen ein entsprechendes Bild bei männlichen und weiblichen Probanden.

Unterschiede sind nur im abfallenden Teil der kurven festzustellen. Wie bei den Blutzuckerwertkurven liegen nach intragastraler und oraler Glukosebelastung bei den weiblichen Probanden die mittleren Plasmainsulinwerte höher, nach intraduodenaler Zufuhr der Glukose niedriger als bei den männlichen Probanden. Die Ergebnisse konnten aufgrund der geringen Probandenzahl statistisch nicht ausgewertet werden.

Die Beziehungen zwischen Geschlecht und Mittelwertskurven des Blutzuckers und des Plasmainsulins beim blutzuckergesunden Kollektiv sind in Abb. 3 bis 5 dargestellt.

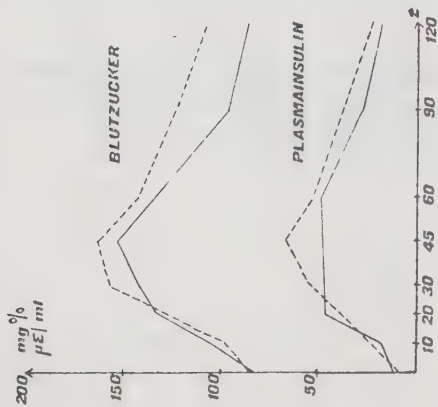


Abb. 3: Geschlechtsverteilung: mittlere Blutzucker- und Plasmainsulinkurven bei Blutzuckerbelastung nach oraler Glukosebelastung

↑
○ — — —
○ — — —
+

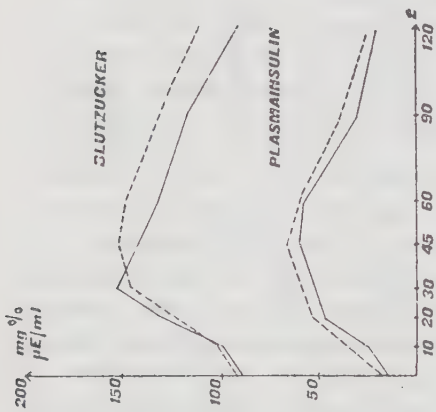


Abb. 4: Geschlechtsverteilung: mittlere Blutzucker- und Plasmainsulinkurven bei Blutzuckerbelastung nach Magen-sonde

↑
○ — — —
○ — — —
+

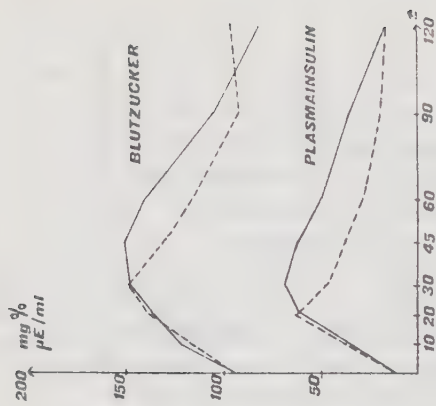


Abb. 5: Geschlechtsverteilung: mittlere Blutzucker- und Plasmainsulinkurven bei Blutzuckerbelastung nach Duodenal-sonde

↑
○ — — —
○ — — —
+

5.4.2 Lebensalter

Die 10 Blutzuckergesunden teilen sich auf in 6 Probanden im Alter von 20 bis 40 Jahren (2 Frauen und 4 Männer) und 4 Probanden im Alter von 40 bis 60 Jahren (2 Frauen und 2 Männer). Alle waren normalgewichtig.

Während des Anstieges der mittleren Blutzuckerkurven ließ sich zwischen den 2 Altersgruppen und 3 Verabreichungsarten nur ein geringer Unterschied feststellen. Der Abfall der Blutzuckerkurven 45 Minuten nach Glukosebelastung zeigte, daß bei oraler und intraduodenaler Glukosezufuhr die Probanden zwischen 40 und 60 Jahren höhere Blutzuckerwerte erreichten als die Gruppe der 20- bis 40-Jährigen. Bei der intragastralen Glukosebelastung war dieser Befund nicht zu erheben.

Die mittleren Plasmainsulinkurven boten ein umgekehrtes Bild. Der Anstieg der Plasmainsulinkurven nach Glukosegabe ergab bei den 3 Applikationsarten keinen Unterschied zwischen den Altersgruppen. Nach 30 Minuten lagen jedoch die mittleren Plasma-insulinwerte bis zum 120-Minuten-Wert in der Gruppe der 20- bis 40-Jährigen höher als in der Altersgruppe der 40- bis 60-Jährigen. Wegen der zu geringen Probandenzahl wurden die Befunde statistisch nicht ausgewertet.

Die Beziehungen der mittleren Blutzucker- und Plasma-insulinwerte zum Lebensalter bei Blutzuckergesunden sind in Abbildung 6 bis 8 dargestellt.

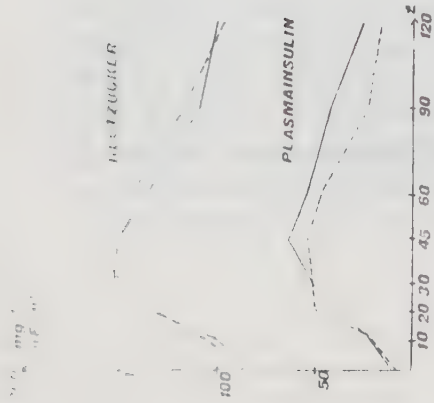


Abb. 6:
Altersverteilung: mittlere
Blutzucker- und Plasmainsulin-
kurven bei Blutzuckererhöhung
nach oraler Glukosezufuhr

20 bis 40 J. —
40 bis 60 J. ---

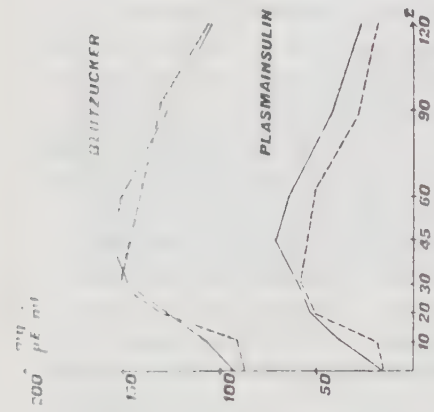


Abb. 7:
Altersverteilung: mittlere
Blutzucker- und Plasmainsulin-
kurven bei Blutzuckererhöhung
nach Glukosebelastung durch
Infusionszonde

20 bis 40 J. —
40 bis 60 J. ---

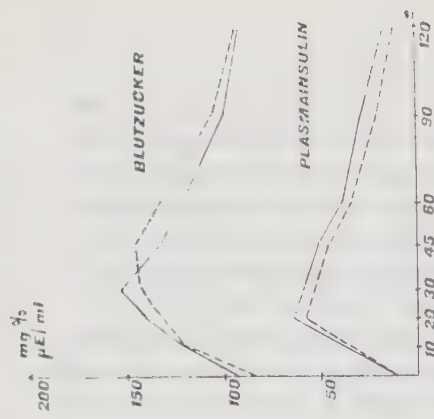


Abb. 8:
Altersverteilung: mittlere
Blutzucker- und Plasmainsulin-
kurven bei Blutzuckererhöhung
nach Glukosebelastung durch
Infusionszonde

20 bis 40 J. —
40 bis 60 J. ---

5.4.3 Diskussion

Die Ansicht, daß Frauen häufiger an einem Diabetes mellitus erkranken, muß nach den Untersuchungen von Mehnert bei seiner Münchner Studie (1) revidiert werden. Die größere Zahl der Diabetikerinnen ist vielmehr durch eine in höherem Alter auftretende stärkere Übergewichtigkeit, die bei den Männern nicht so ausgeprägt ist, zu erklären. Gutsche und Zimmermann konnten feststellen, daß normalgewichtige Männer häufiger Glukosetoleranzstörungen zeigen als Frauen (50).

Im Kollektiv der Blutzuckergesunden waren alle Probanden normalgewichtig. Es fanden sich bei oraler und intragastraler Glukosezufuhr bei den Frauen höhere mittlere Blutzucker- und Plasmainsulinkurven. Zum gleichen Ergebnis kam Gutsche bei entsprechenden Untersuchungen (49). Er fand bei blutzuckergesunden Frauen zwischen 20 bis 60 Jahren nach oraler Glukosebelastung einen signifikant höheren 2-Stunden-Blutzuckerwert als bei einer Gruppe gleichaltriger Männer.

Zwischen den Untersuchungen von Boyns und Mitarbeitern (10) und unseren Ergebnissen konnte Übereinstimmung gefunden werden. Boyns beschreibt, daß die Blutzuckerkurve der Männer nach oraler Glukosebelastung bei 30 und 60 Minuten tiefer als die der Frauen verläuft. Statistische Signifikanz herrscht bei dem 30- und 120-Minuten-wert. Identische Ergebnisse haben wir im mittleren Blutzuckerverlauf nach oraler und intragastraler Glukosegabe gefunden.

Die Plasmainsulinkurve bei Frauen liegt nach Boyns während der gesamten Untersuchungszeit von 120 Minuten signifikant höher als bei Männern. Entsprechende Ergebnisse fanden wir bei oraler und intragastraler Glukosebelastung. Die intraduodenale Glukosebelastung zeigte für Blutzucker- und Plasma-insulinverlauf eine gegensätzliche Reaktion. Dieser Befund erklärt sich durch den unterschiedlichen Ort der Resorption und durch die schnellere Stimulierung der Entero hormone bei Glukosezufuhr ins Duodenum.

Da die Probanden mit normaler Glukosetoleranz alle entsprechend dem Broca-Index (89) normalgewichtig waren, erübrigt sich eine Aufgliederung nach Gewicht.

Über die Altersabhängigkeit der Glukosetoleranz herrschen unterschiedliche Ansichten. Nach verschiedenen Autoren nimmt die Glukosetoleranz mit zunehmendem Alter deutlich ab (90, 16, 69, 54, 64). Andere Autoren konnten keine altersbedingte Glukosetoleranzsenkung feststellen (88).

Es wird diskutiert, ob die altersbedingte Glukosetoleranzminderung vor dem 60. Lebensjahr so unerheblich ist, daß sie vernachlässigt werden kann (13, 94, 54).

Rost und Honigmann (90) fanden signifikante Unterschiede zwischen den 30-, 60- und 90-Minuten-Blutzuckerwerten bei Probanden unter und über 60 Jahren, nicht aber beim 120-Minuten-Blutzuckerwert.

Bei unseren Untersuchungen bei Blutzuckergesunden ergaben sich entsprechende Befunde, besonders nach oraler und intraduodenaler Glukosebelastung.

Die Gruppe der 20- bis 40-Jährigen lag gegenüber der Gruppe der 40- bis 60-Jährigen mit ihren Blutzuckerwerten nach 45, 60 und 90 Minuten deutlich niedriger. Nach intragastraler Glukosezufuhr war der Befund nicht so eindeutig.

Zimmermann fand bei Personen über 50 Jahren 2 Stunden nach Glukosebelastung einen höheren Blutzuckerwert als bei Personen unter 50 Jahren. Dieses Ergebnis können wir bestätigen.

Für die im Alter auftretende Glukosetoleranzminderung werden zwei Erklärungen herangezogen. Einmal wird eine im Alter herabgesetzte Insulinempfindlichkeit (13), zum anderen eine progressiv gestörte Insulinsekretionsdynamik (85) verantwortlich gemacht. Bewiesen ist bis zur Zeit noch nicht, ob es sich hier um einen physiologischen, altersbedingten Vorgang handelt. Möglicherweise spielen beide Faktoren eine Rolle.

Die mittleren Plasmainsulinkurven der Blutzucker-gesunden boten nicht, wie zu erwarten war, einen dem Blutzuckerwert entsprechenden Verlauf. Die 40-bis 60-Jährigen zeigten gegenüber der jüngeren Vergleichsgruppe eine niedrige Mittelwertskurve des Plasmainsulins, was als Ausdruck für eine gestörte Insulinsekretionsdynamik gewertet werden kann. Damit erklären sich ohne Schwierigkeiten die höheren mittleren Blutzuckerwerte bei den 40- bis 60-jährigen blutzuckergesunden Probanden.

6. Untersuchungen der Glukosetoleranz und der Insulinsekretion bei Probanden mit verminderter Glukosetoleranz

6.1 Blutzuckerverlauf nach Zufuhr von 50 g Glukose

6.1.1 oral

6.1.2 durch Magensonde

6.1.3 durch Duodenalsonde

Die Tabelle 15 gibt die Blutzuckermittelwerte $\bar{x}$ mit Standardabweichungen $s_{\bar{x}}$ der Probanden mit gestörter Glukosetoleranz nach den 3 Applikationsarten wieder. Die Originalwerte finden sich in Tabelle 3 des Anhangs. Sie wurden in der Abbildung 9 graphisch dargestellt.

Blutzuckermittelwerte beim Kollektiv mit verminderter Glukosetoleranz						
t/min.	oral		Magensonde		Duodenalsonde	
	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
0	92.3	3.1	98.5	2.9	93.0	2.6
10	109.4	2.8	113.6	5.3	120.8	3.9
20	128.8	5.4	136.2	6.7	140.3	4.5
30	146.7	6.9	151.3	7.1	133.3	4.5
45	162.3	7.4	165.6	6.0	161.9	6.6
60	170.5	5.8	180.8	7.7	162.4	8.2
90	166.7	6.8	175.3	4.8	156.8	7.0
120	153.5	7.3	160.4	6.3	139.8	9.4

Tabelle 15 : Blutzuckermittelwerte ($\bar{x}$ in m g %) mit Standardabweichungen $s_{\bar{x}}$ bei Probanden mit verminderter Glukosetoleranz nach

6.1.1 oraler Glukosebelastung

6.1.2 Glukosebelastung durch Magensonde

6.1.3 Glukosebelastung durch Duodenalsonde

- 6.2 Plasmainsulinverlauf nach Zufuhr von 50 g Glukose
 6.2.1 oral
 6.2.2 durch Magensonde
 6.2.3 durch Duodenalsonde

In der Tabelle 16 sind die Plasmainsulinmittelwerte $\bar{x}$ mit Standardabweichungen $s_{\bar{x}}$ der Probanden mit gestörter Glukosetoleranz nach den 3 Applikationsarten aufgeführt. Die Originalwerte sind in Tabelle 4 des Anhangs wiedergegeben.

Ihre graphische Darstellung gibt die Abbildung 10 wieder.

Plasmainsulinmittelwerte beim Kollektiv mit verminderter Glukosetoleranz						
t/min	oral		Magensonde		Duodenalsonde	
	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
0	22.4	3.5	25.2	2.4	23.6	4.1
10	46.1	9.4	54.2	10.6	76.8	16.8
20	82.9	18.5	80.1	16.0	113.7	20.5
30	102.7	22.6	91.2	18.1	114.9	20.8
45	103.8	19.7	102.2	19.8	112.9	23.0
60	108.6	17.9	105.9	20.1	95.2	21.9
90	106.7	17.8	111.6	18.7	76.9	13.2
120	102.7	10.5	110.0	22.2	63.5	7.4

Tabelle 16 : Insulinmittelwerte ($\bar{x}$ in $\mu\text{E/ml}$) mit Standardabweichungen $s_{\bar{x}}$ bei Probanden mit verminderter Glukosetoleranz nach
 6.2.1 oraler Glukosebelastung
 6.2.2 Glukosebelastung durch Magensonde
 6.2.3 Glukosebelastung durch Duodenalsonde

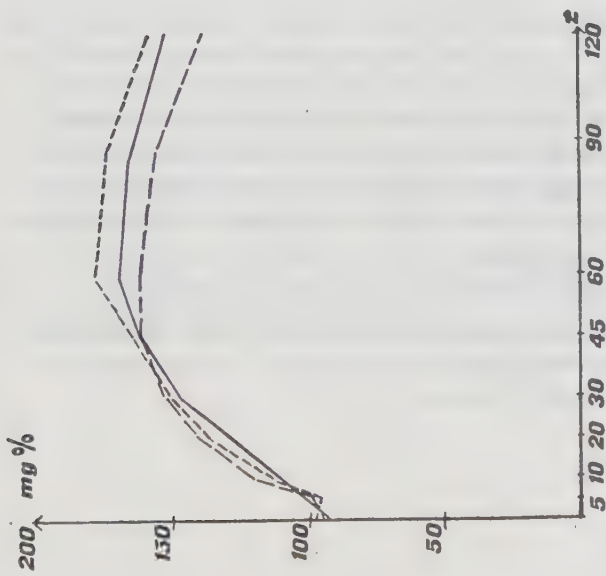


Abb. 9:

Blutzuckermittelwertkurven bei Probanden mit verminderter Glukosetoleranz nach oraler Glukosebelastung
 Glukosebelastung durch Magensonde -----
 Glukosebelastung durch Duodenalsonde --- --

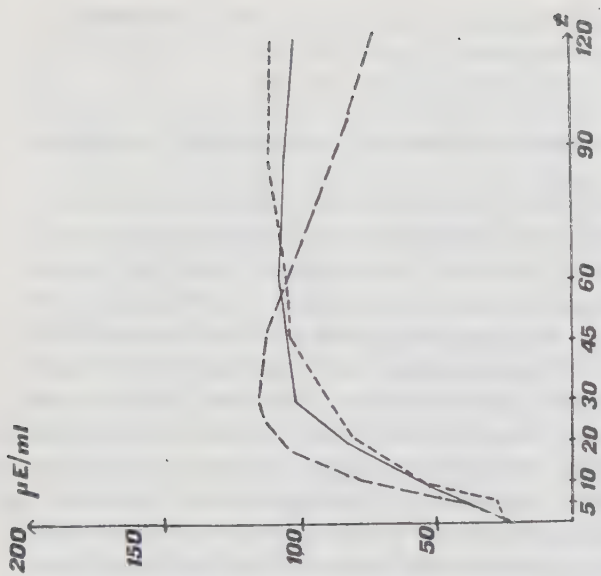


Abb. 10:

Plasmainsulinmittelwertkurven bei Probanden mit verminderter Glukosetoleranz nach oraler Glukosebelastung
 Glukosebelastung durch Magensonde -----
 Glukosebelastung durch Duodenalsonde --- --

6.3 Zusammenfassung der Ergebnisse der Probanden mit verringerter Glukosetoleranz

6.3.1 Beschreibung der Ergebnisse

Die mittleren Blutzucker- und Plasmainsulinverläufe nach oraler Glukosebelastung sowie nach Glukosegabe in den Magen und ins Duodenum bei Probanden mit Glukosetoleranzminderung sind in Abbildung 9 und 10 wiedergegeben. Bei den Blutzuckeruntersuchungen liegen die Nüchternwerte vor den 3 Verabreichungsarten dicht beieinander. Bis zu 30 Minuten nimmt die Blutzuckerkurve nach intraduodener Glukosegabe den steilsten Verlauf, erreicht ihr Maximum bei 60 Minuten, liegt mit ihrem mittleren Blutzuckerwert aber tiefer als nach oraler und intragastraler Glukosebelastung. 2 Stunden nach Glukosegabe ist der Blutzuckerwert auf 38 % über dem Blutzuckernüchternwert abgefallen. Die intraduodenale Glukoseapplikation zeigt damit den stärksten Blutzuckerabfall.

Obwohl der Anstieg der Blutzuckerwerte nach oraler und intragastraler Glukosezufuhr weniger steil ist, erreichen beide Blutzuckerkurven nach 60 Minuten ein wesentlich höheres Maximum als nach intraduodener Glukosegabe. Der Blutzuckerabfall erfolgt langsamer. Der mittlere Blutzuckerwert liegt 120 Minuten nach oraler Glukosegabe noch 55 % über dem Nüchternwert, nach intragastraler Glukosebelastung sogar 62 % über dem Nüchternwert.

Die mittleren Plasmainsulinkurven nach Glukosegabe per os und durch die Magensonde ähneln sich in ihren Verläufen sehr.

Der Anstieg erfolgt steil bis 30 Minuten. Danach bilden beide Kurven ein leicht ansteigendes Plateau, welches seinen höchsten Punkt nach 90 Minuten erreicht und zum 120-Minutenwert sehr gering abfällt.

Der mittlere 120-Minuten-Plasmainsulinwert liegt bei oraler Glukosebelastung noch 330 %, bei der intragastralen Glukosezufuhr noch 340 % über dem Nüchternwert. Die mittlere Plasmainsulinkurve nach intraduodenaler Belastung nimmt einen völlig anderen Verlauf. Der Anstieg von 0 bis 20 Minuten ist sehr steil. Nach 30 Minuten erreicht die Kurve das Maximum und verläuft plateauförmig bis zum Zeitpunkt 45 Minuten. Danach erfolgt ein steiler Abfall. Der 2-Stunden-Plasmainsulinwert liegt nach intraduodenaler Glukosegabe nur 130 % über dem mittleren Nüchternwert. Der Plasmainsulinverlauf nach duodenaler Applikation steht in auffälligem Gegensatz zu den Insulinkurven nach oraler und intragastraler Glukosebelastung, welche nur einen minimalen Abfall nach 90 Minuten erkennen lassen (s. Tabellen 17 und 18, Seite 47).

Statistisch konnte dieses Ergebnis durch eine Signifikanz zwischen den Behandlungen im 90- und 120-Minutenwert gesichert werden. Auch die zeitliche Verschiedenheit der Maxima der mittleren Plasmainsulinkurven ist auffällig.

So befindet sich das Maximum der Plasmainsulinkurve nach duodenaler Glukosegabe bei 20 Minuten, nach der oralen und intragastralen Belastung erst bei 90 Minuten.

Die Betrachtung der Plasmainsulinkurven zeigt eine gewisse Übereinstimmung mit dem Verlauf der Blutzuckerkurven. Entsprechend der stärksten Glukose-resorption bei intraduodensaler Glukosegabe tritt hierbei die intensivste Insulinausschüttung auf, welche wiederum zu einem frühzeitigen Blutzuckerabfall führt. Auf die orale und intragastrale Zufuhr von Glukose reagiert das Pankreas zwar mit einer deutlichen Insulinausschüttung, die aber keine auffallende Senkung des Blutzuckers bewirkt. Betrachtet man die Einzelwerte des Plasmainsulins (siehe Tabelle 4 des Anhangs), dann fallen bei 3 männlichen, teilweise Übergewichtigen Probanden im Zeitraum von 10 bis 90 Minuten fast regelmäßig deutlich erhöhte Plasmainsulinwerte auf. Die Insulinmittelwerte der anderen Probanden lagen in diesem Zeitbereich wesentlich tiefer. Diese individuelle Unterschiedlichkeit in der Insulinausschüttung ließ sich statistisch sichern ($P < 0,01$).

Diese 3 männlichen Probanden mit ihren hohen Insulinwerten weisen auf eine Geschlechtsspezifität in der Plasmainsulinsekretion hin, zu der in Abschnitt 6.4.1 (S. 57) eingehender Stellung genommen wird.

Einer der Probanden mit extrem hohen Plasmainsulinwerten ist nach dem Broca-Index beim Wert 7 einzustufen (62, 57), die beiden anderen sind leicht Übergewichtig. Einzelheiten über die Beziehung zwischen Glukosetoleranz, Plasmainsulin und Adipositas werden im Abschnitt 6.4.3 (S. 60) besprochen.

Maximaler Blutzuckerwert und 120-Minuten-Blutzuckerwert nach Glukosebelastung in Prozent zum Ausgangswert		
Glukosegabe	Maximalwert in %	120-Minutenwert in %
oral	72	55
intragastral	80	62
intraduodenal	63	38

Tabelle 17 : Gemessene mittlere Maximalwerte und 120-Minuten-werte bei Probanden mit verminderter Glukosetoleranz nach oraler, intragastraler und intraduodener Glukoseapplikation (bezogen auf den Nüchternwert).

Maximaler Plasmainsulinwert und 120-Minuten-Wert nach Glukosebelastung in Prozent zum Ausgangswert		
Glukosegabe	Maximalwert in %	120-Minutenwert in %
oral	370	330
intragastral	350	340
intraduodenal	320	130

Tabelle 18 : Gemessene mittlere Maximalwerte und 120-Minuten-werte des Plasmainsulins bei Probanden mit verminderter Glukosetoleranz nach oraler, intragastraler und intraduodener Glukoseapplikation bezogen auf den Nüchternwert.

6.3.2 Statistische Auswertung

Beim Kollektiv mit Glukosetoleranzminderung wurden die entsprechenden statistischen Berechnungen durchgeführt wie beim Kollektiv der Blutzuckergesunden.

Multivariate Varianzanalyse beim Kollektiv mit verminderter Glukosetoleranz					
Variable	Varianzursache	$\log^* \Sigma$	Approximierter F-Wert**	F 0,05	F 0,01
Blutzucker	Behandlung (B)	54,136	1,98 ⁻	2,13	2,93
	Personen (P)	58,740	2,31 ⁺⁺	1,49	1,76
	Wechselwirkung (B x P)	52,603			
Insulin	Behandlung (B)	62,463	1,62 ⁻	2,13	2,93
	Personen (P)	67,690	2,58 ⁺⁺	1,49	1,76
	Wechselwirkung (B x P)	61,133			

* = Logarithmus der Determinante der Kovarianzmatrix

** = zum F-Wert gehören :

für Behandlungen 14 und 24 Freiheitsgrade

für Personen 63 und 74 Freiheitsgrade

- = $P > 0,05$; + = $P < 0,05$; ++ = $P < 0,01$

Tabelle 19 : Vergleiche der Verläufe über 120 Minuten des Blutzuckers und Plasmainsulins unter dem Einfluß der 3 Glukoseapplikationsarten mittels der multivariaten Varianzanalyse (MANOVA).

a. Aus der multivariaten Analyse ergeben sich keine Signifikanzen zwischen den Applikationsarten, aber hochsignifikante Unterschiede zwischen den Personen ($P < 0,01$).

Beim Plasmainsulin ergab die univariate Analyse der Zeiteinheiten bei den Zeitpunkten 10, 20, 30 und 120 Minuten zwischen den drei Applikationsarten

signifikante Unterschiede ($P \leq 0,05$), welche sich jedoch in der multivariaten Analyse aufgrund der unterschiedlichen, individuellen Plasmainsulinkurven nicht sichern ließen.

Univariate Analyse der Zeiteinheiten 10, 20, 90 und 120 Minuten der Plasmainsulinsekretion					
Varianzursache	FG	DQ	F	$F_{0,05}$	$F_{0,01}$
Behandlung 10 (B)	2	2.531.43	5.17 ⁺	3.55	6,01
Personen (P)	9	4.399.72	8.98 ⁺⁺	2.46	3.60
Wechselwirkung	18	489.80			
Behandlung 20 (B)	2	3.427.73	3.60 ⁺	3.55	6,01
Personen (P)	9	9.421.64	9.91 ⁺⁺	2.46	3.60
Wechselwirkung	18	949.79			
Behandlung 90 (B)	2	3.674.23	4.49 ⁺	3.55	6,01
Personen (P)	9	7.677.15	9.39 ⁺⁺	2.46	3.60
Wechselwirkung	18	815,13			
Behandlung 120 (B)	2	6.232.49	5.94 ⁺	3.55	6,01
Personen (P)	9	6.721.70	6.41 ⁺⁺	2.46	3.60
Wechselwirkung	18	1.047,88			

Tabelle 20 : Univariate Analyse der Zeiteinheiten
10, 20, 90 und 120 Minuten der Plasma-
insulinsekretion beim Kollektiv mit
verminderter Glukosetoleranz.

Untersuchungen des Nüchternwertes des Blutzuckers und Plasmainsulins vor Durch- führung der drei Glukoseapplikationsarten						
Variable	Varianzursache	FG	DQ	F	$F_{0,05}$	$F_{0,01}$
Blutzucker	Behandlung O' (B)	2	97.50	1.19 ⁻	3.55	6.01
	Personen (P)	9	115.92	1.41 ⁻	2.46	3.60
	Wechselwirkung	18	81.87			
Insulin	Behandlung O' (B)	2	45.73	1.87 ⁻	3.55	6.01
	Personen (P)	9	332.28	13.59 ⁺⁺	2.46	3.60
	Wechselwirkung	18	24.43			

Tabelle 21 : Untersuchungen des Nüchternwertes von Blutzucker und Plasmainsulin vor Applikation von 50 g Glukose beim Kollektiv mit verminderter Glukosetoleranz.

Vor Durchführung der drei Glukoseapplikationen waren die Nüchternwerte des Blutzuckers und Plasmainsulins nicht signifikant verschieden.

b. Flächenvergleiche

Die Flächenwerte entstehen aus der Zeitwirkungskurve und der Linie des Vorwertes, die parallel zur Zeitachse verläuft. Es wurde eine univariate, zweifaktorielle Varianzanalyse durchgeführt.

(Siehe auch Abschnitt 5.3.2)

Univariate Varianzanalyse der mittleren Flächeninhalte

Variable	Varianzursache	FG	Dq	F	F _{0,05}	F _{0,01}
Blutzucker	Behandlung (B)	2	422.940	0,53 ⁻	3,55	6.01
	Personen (P)	9	3.880.817	4.82 ⁺⁺	2.46	3.60
	Wechselwirkung (B x P)	18	804.507			
Insulin	Behandlung (B)	2	5.790.184	0,76 ⁻	3.55	6.01
	Personen (P)	9	77.046.096	10,11 ⁺⁺	2.46	3.60
	Wechselwirkung (B x P)	18	7.623.367			

- = $P > 0,05$; + = $P < 0,05$; ++ = $P < 0,01$

Tabelle 22 : Ergebnisse der univariaten, zweifaktoriellen Varianzanalyse für die Flächeninhalte über den Vorwertlinien für Blutzucker und Plasmainsulins beim Kollektiv mit verminderter Glukosetoleranz.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Flächeninhalten ließ sich nicht sichern. Auffällig war wieder der hochsignifikante Unterschied zwischen den Probanden.

Mittelwerte der Flächeninhalte			
Applikationsarten	oral	Magensonde	Duodenalsonde
Blutzucker	- 6.887	- 7.001	- 6.602
Insulin	- 8.741	- 8.387	- 7.282

Tabelle 23 : Mittelwerte der Flächeninhalte in Abhängigkeit von oraler, intragastraler und intraduodenaler Glukoseapplikation beim Kollektiv mit verminderter Glukosetoleranz.

Die Applikationsart der Glukose führt nicht zu einem signifikanten Unterschied zwischen den Flächeninhalten der Blutzucker- und Plasmainsulinkurven.

c. Durch die multivariate Varianzanalyse ließ sich beim Kollektiv mit verminderter Glukosetoleranz nicht signifikant ermitteln, daß das biologische System Blutzucker-Plasmainsulin auf die verschiedenen Applikationsarten der Glukose unterschiedlich reagiert.

Analyse des biologischen Rückkopplungs- systems Blutzucker - Plasmainsulin				
Varianzursache	log Σ	Approximierter F-Wert	F _{0,05}	F _{0,01}
Insulin/Blut- zucker (B)	35.363	0.62 ⁻	2.13	2.93
Personen (P)	38.248	6.69 ⁺⁺	1.49	1.76
Wechselwirkung	35.221			

Tabelle 24 : Analyse des biologischen Rückkopplungs-
systems Blutzucker - Plasmainsulin in
Abhängigkeit von oraler, intragastraler
und intraduodenaler Glukoseapplikation
beim Kollektiv mit verminderter Glukose-
toleranz.

d. Korrelation zwischen den Flächeninhalten von Plasma-
insulin und Blutzucker für die orale, intragastrale und
intraduodenale Applikationsart getrennt beim Kollektiv
mit verminderter Glukosetoleranz.

Flächenkorrelation des Blutzuckers und Plasmainsulins	
Applikationsart	Approximierter F-Wert
oral	0.33 ⁻
Magensonde	0.19 ⁻
Duodenalsonde	0.23 ⁻

Tabelle 25 : Korrelation der Flächeninhalte von Plasma-
insulin und Blutzucker für jede Applika-
tionsart getrennt beim Kollektiv mit
verminderter Glukosetoleranz.

Zwischen den Flächeninhalten von Plasmainsulin und Blutzucker konnte kein statisch gesicherter Zusammenhang ermittelt werden.

6.3.3 Diskussion

Viele Autoren haben über das Verhalten der Glukosetoleranz bei Prädiabetikern und latenten Diabetikern referiert (28, 29, 36, 91, 12, 13, 81). In älteren Arbeiten kam man übereinstimmend zu dem Ergebnis, daß beim Prädiabetiker der Blutzucker Verlauf nach oraler Glukosebelastung keine pathologischen Werte aufweist, daß aber das Plasmainsulin, gemessen als IIA, oft mehr als 100 % über der Normalkurve des Insulins verlaufen kann und verlangsamt abfällt (28). Oft sind schon die Insulinnüchternwerte erhöht.

Als Ursache des Hyperinsulinismus beim Prädiabetes wurde eine verminderte blutzuckersenkende Wirkung des Insulins angeführt, für die der von Vallance-Owen gefundene Insulinantagonist mitverantwortlich sein sollte (103). Auch an einen beschleunigten Abbau eines normal sezernierten und normal konfigurierten Insulins wurde gedacht.

Daneben wurde eine herabgesetzte Ansprechbarkeit insulin-abhängiger Gewebe gegenüber chemisch normalem Insulin diskutiert.

Aufgrund gegenteiliger experimenteller Befunde der letzten Zeit ist die Theorie, daß dem manifesten Diabetes regelmäßig ein Stadium der übermäßigen Insulinproduktion vorangehe, jedoch fraglich geworden.

Es hat sich vielmehr gezeigt, daß normalgewichtige Prädiabetiker auf die Glukosebelastung eher mit einem verminderten Ansprechen der Insulinsekretion reagieren (81).

Beim Altersdiabetiker konnte nach Glukosezufuhr - je nach Schweregrad der Erkrankung - entweder ein nur geringer oder ein völlig fehlender Anstieg des Plasma-insulins festgestellt werden (82, 95).

Seltzer und Mitarbeiter ermittelten bei Patienten mit Altersdiabetes nach forcierter Hyperglykämie eine um die Hälfte herabgesetzte Insulinsekretionskapazität (96). Die Vorstellung, daß der Diabetes mellitus primär auf einem absoluten oder relativen Insulinmangel beruht, fand damit wiederum ihre Bestätigung (77).

Da unser Kollektiv mit verminderter Glukosetoleranz zu 50 Prozent aus Übergewichtigen bestand, konnten diese Literaturangaben, die bei normalgewichtigen Altersdiabetikern erhoben wurden, nur bedingt als Vergleich für unsere Untersuchungen dienen.

Wir fanden bei unseren Resorptionsversuchen, daß die Glukoseapplikation oral, durch die Magensonde und durch die Duodenalsonde keine signifikanten Unterschiede des Blutzuckerverlaufes über 120 Minuten ergab.

beim Plasmainsulin ergab sich jedoch ein unterschiedlicher Insulinsekretionstyp. So führte die intraduodenale Glukoseapplikation zu einer frühzeitigeren Maximalsekretion und zu einem früheren Abfall des Plasmainsulins gegenüber der oralen und intragastralen Glukosezufuhr.

Hier fanden wir fast eine identische, vergrößerte Insulinsekretion.

Der Vergleich der Flächeninhalte unter den Plasmainsulinkurven über 120 Minuten zeigte keine nennenswerten Unterschiede der Plasmainsulinsekretion bei den oralen, intragastralen und intraduodenalen Glukoseapplikationsarten.

Bei diabetischer Stoffwechselstörung reagiert also das Insulin nach Ausschluss der Magenpassage nur mit einem veränderten Sekretionstyp, aber nicht quantitativ auf die unterschiedlichen Applikationsarten von Glukose. Darin besteht Übereinstimmung bei Kollektiv mit normaler und vermindelter Glukosetoleranz.

Eine Erklärung für die verminderte Insulinsekretion bei diabetischer Stoffwechselerkrankung wird durch die in der Literatur häufig erwähnte fortschreitende Erschöpfung der Insulinproduktion in den beta-Zellen des Pankreas gegeben (77). Nach intraduodenaler Glukoseapplikation tritt wahrscheinlich durch maximale Stimulierung des Sekretins eine überschießende Insulinsekretion auf, die innerhalb von 120 Minuten zu einer vorzeitigen Erschöpfung der Insulinausschüttung aus den beta-Zellen und somit zu einem frühzeitigen Abfall des Plasmainsulins führt.

6.4 Beziehungen zwischen Glukosetoleranz, Geschlecht, Alter und Gewicht bei Probanden mit vermindelter Glukosetoleranz

6.4.1 Geschlecht

Das Kollektiv mit herabgesetzter Glukosetoleranz setzt sich zusammen aus 6 männlichen und 4 weiblichen Probanden. Von den männlichen Probanden waren 6 im Alter von 61 bis 80 Jahren, 4 aus dieser Gruppe waren übergewichtig. Von den Frauen waren 4 Probanden zwischen 41 und 60 Jahren. Drei Probanden hatten normales Gewicht, eine Probandin war übergewichtig.

Die männlichen und weiblichen Probanden reagieren zum Teil unterschiedlich auf die Applikation von Glukose. Bei den Frauen verlaufen die mittleren Blutzuckerkurven bei oraler, intragastraler und intraduodenaler Glukoseapplikation dicht übereinander ohne größere Differenz im 2-Stunden-Blutzuckerwert. Die männlichen Probanden reagieren auf die 3 Applikationsarten unterschiedlich. Die 2-Stunden-Blutzuckerwerte differieren deutlich, besonders der 2-Stundenwert nach intraduodenaler Glukosegabe liegt tiefer.

Eindeutigere Ergebnisse finden sich beim Plasmainsulinverlauf nach Glukosegabe.

Die mittleren Plasmainsulinkurven bei den männlichen Probanden liegen von 45 bis 120 Minuten nach oraler und intragastraler Glukosegabe 50 % bis 100 % über den Plasmainsulinkurven der Frauen.

Bei intraduodenaler Glukosezufuhr unterscheidet sich die mittlere Plasmainsulinkurve der männlichen Probanden nach 45 Minuten deutlich von denen der Frauen. Danach fällt sie stark ab, daß sie im 2-Stundenwert mit dem Plasmainsulinwert der weiblichen Probanden übereinstimmt.

Die Beziehungen des Geschlechts zur Glukosetoleranz und zur Insulinsekretion sind dargestellt in Abbildung 11 bis 13.

Auf eine statistische Auswertung wurde wegen der geringen Probandenzahl verzichtet.

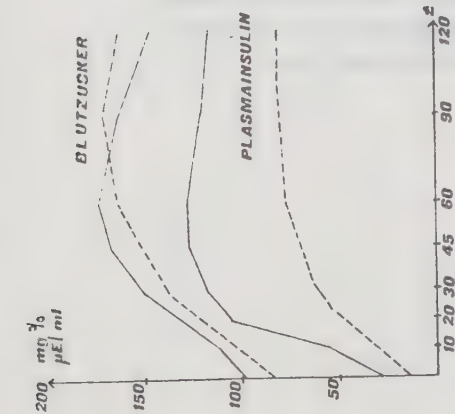


Abb. 11:
Geschlechtsverteilung:
mittlere Blutzucker- und
Plasmainsulinkurven bei
Probanden mit verminderter
Glukosetoleranz nach oraler
Glukosebelastung

→
O —
C +

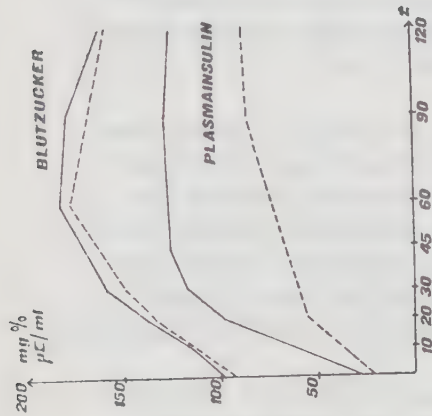


Abb. 12:
Geschlechtsverteilung:
mittlere Blutzucker- und
Plasmainsulinkurven bei
Probanden mit verminderter
Glukosetoleranz nach Glukose-
belastung durch Magensonde

→
O —
C +

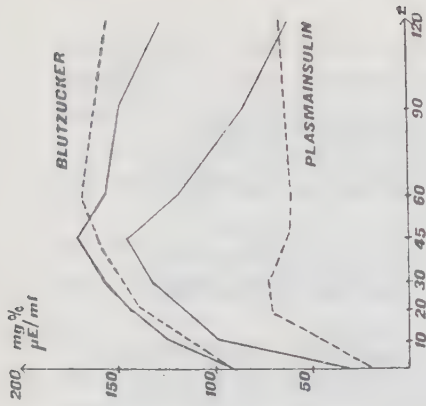


Abb. 13:
Geschlechtsverteilung:
mittlere Blutzucker- und
Plasmainsulinkurven bei
Probanden mit verminderter
Glukosetoleranz nach Glukose-
belastung durch Duodenalsonde

→
O —
C +

6.4.2 Lebensalter

Die Probanden mit Glukosetoleranzstörungen unterteilen sich in zwei Gruppen von 4 und 6 Personen, die erste Gruppe der 40- bis 60-Jährigen (3 Frauen und 1 Mann), die zweite Gruppe der 60- bis 80-Jährigen (5 Männer und 1 Frau). Übergewichtige und Normalgewichtige verhalten sich in beiden Gruppen 1 : 1. In ihrer Zusammensetzung stimmen die beiden Altersgruppen weitgehend mit der Aufteilung nach Geschlechtern überein. Sie bieten daher im wesentlichen kein anderes Ergebnis, als bei der Beziehung zwischen Glukosetoleranz und Geschlecht gefunden wurde (Abschnitt 6.4.1).

Unter Berücksichtigung der beiden Altersgruppen wird deutlich, daß 45 Minuten nach oraler und intraduodenaler Glukosegabe die Probanden der Altersgruppe 60 bis 80 Jahre einen höheren mittleren Blutzuckerverlauf zeigen als die 40- bis 60-Jährigen. Dieser Befund ließ sich bei der intragastralen Glukoseapplikation nicht bestätigen.

Die mittleren Plasmainsulinkurven der beiden Altersklassen bei oraler und intragastraler Glukosezufuhr differieren wesentlich weniger als die mittleren Plasmainsulinkurven nach intraduodenaler Glukoseapplikation.

Die 40- bis 60-Jährigen zeigen bei intraduodenaler Glukosegabe einen frühzeitigen Abfall der Insulinsekretion bei 20 Minuten, während der Plasma-insulinspiegel bei den 60- bis 80-Jährigen erst bei 45 Minuten wieder abfällt.

Wegen der zu kleinen Kollektive wurde auf eine statistische Auswertung verzichtet.

Die Beziehungen zwischen Lebensalter, Blutzucker- und Plasmainsulinverlauf beim Kollektiv mit Glukosetoleranzstörungen sind in Abbildung 14 bis 16 dargestellt.

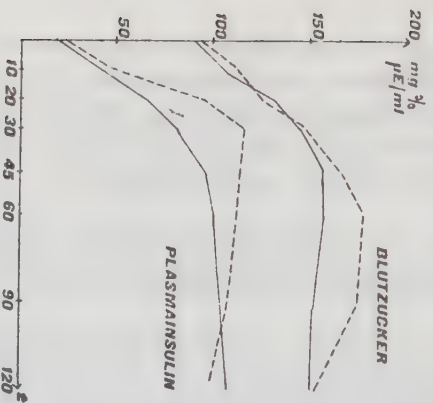


Abb.14:
Altersaufteilung: mittlere
Blutzucker- und Plasma-
insulinkurven bei Probanden mit ver-
ringelter Glukosetoleranz
nach oraler Glukosebelastung

40 bis 60 J. —————
60 bis 80 J. —————

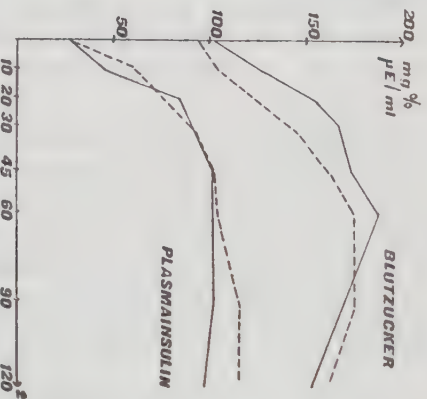


Abb.15:
Altersaufteilung: mittlere
Blutzucker- und Plasma-
insulinkurven bei Probanden mit ver-
ringelter Glukosetoleranz
nach Glukosebelastung durch
Magensonde

40 bis 60 J. —————
60 bis 80 J. —————

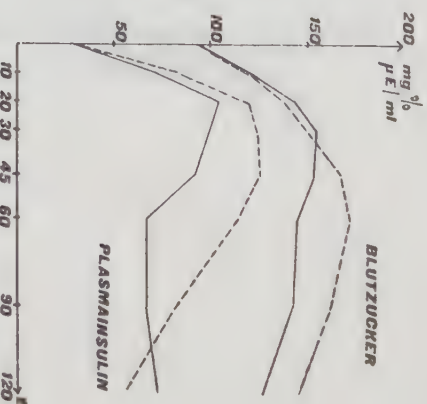


Abb.16:
Altersaufteilung: mittlere
Blutzucker- und Plasma-
insulinkurven bei Probanden mit ver-
ringelter Glukosetoleranz
nach Glukosebelastung durch
Duodenalsonde

40 bis 60 J. —————
60 bis 80 J. —————

6.4.3 Körpergewicht

Zur Prüfung der Glukosetoleranz und des Plasma-insulinverlaufes in Abhängigkeit vom Körpergewicht wurden die Probanden mit herabgesetzter Glukosetoleranz entsprechend den im Broca-Index angegebenen Werten in Normalgewichtige und Übergewichtige eingeteilt (siehe Tabelle 26).

Die Gruppe der Normalgewichtigen bestand aus 5 Probanden, welche zu dem Zeitpunkt nicht mehr als 3 kg über oder unter ihrem Normalgewicht lagen (Broca-Index 4) (89). Die 5 Adipösen überschritten ihr Normalgewicht bis 30 kg. Die Zusammensetzung der beiden Gruppen war gleich, jeweils 3 Männer und 2 Frauen, von denen 2 unter 60 Jahre und 3 über 60 Jahre alt waren.

Die Blutzuckerverläufe nach den 3 Glukoseapplikationen sind bis zum 60-Minuten-Blutzuckerwert gleich, danach liegen die Adipösen in ihren Blutzuckerwerten deutlich höher, während die Normalgewichtigen einen deutlichen Blutzuckerabfall bis zum 2-Stunden-Blutzuckerwert bei allen Applikationsformen aufweisen. Die Plasmainsulinwerte verlaufen anders. Die Insulinkurven der Übergewichtigen nach oraler und intragastraler Glukosebelastung zeigen bis zum 2-Stundenwert einen fortlaufenden Anstieg. Die Normalgewichtigen haben bei 60 Minuten nach oraler und gastral Glukoseapplikation einen geringen Insulinabfall.

Im 120-Minuten-Plasmainsulिनwert beträgt die Differenz zwischen den beiden Gewichtsgruppen 30 % nach oraler Glukosebelastung und 70 % nach intragastraler Glukosezufuhr.

Ein so ausgeprägter Unterschied zwischen Adipösen und Normalgewichtigen nach oraler und intragastraler Glukoseabgabe konnte bei den entsprechenden mittleren Blutzuckerkurven nicht festgestellt werden.

Das Plasmainsulिन-Maximum nach intraduodенaler Glukosebelastung trat bei 45 Minuten sowohl bei den Adipösen als auch bei den Normalgewichtigen auf, gefolgt von einem steilen Abfall der mittleren Plasmainsulinkenkurven. Die Übergewichtigen lagen mit ihren Plasmainsulिनwerten immer noch höher als die Normalgewichtigen. Der Unterschied der Kurvenverläufe bei den einzelnen Applikationsarten ist sehr auffällig. Aufgrund der geringen Probandenzahl wurde auf eine statistische Auswertung verzichtet.

Tabelle 26 : B r o c a - I n d e x
nach (57)

Broca-Index-wert	1 =	20 kg und mehr unter NW
	2 =	10 - 20 kg unter NW
	3 =	5 - 10 kg unter NW
	4 =	+ 5 kg um NW
	5 =	3 - 10 kg über NW
	6 =	10 - 20 kg über NW
	7 =	20 kg und mehr über NW

NW = Normalgewicht = (Größe - 100) in kg

Die Relationen zwischen Gewicht, Glukosetoleranz
und Plasmainsulinverlauf sind dargestellt in
Abbildung 17 bis 19.

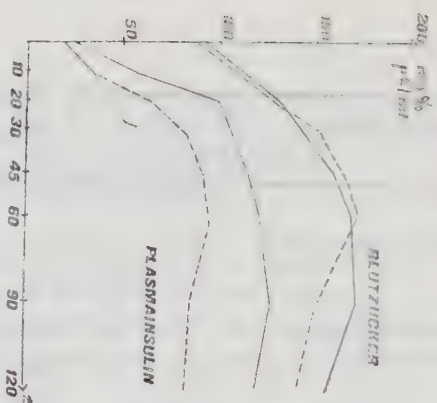


Abb. 17:
Gewichtsverteilung: mittlere
Blutzucker- und Plasmainsulin-
kurven bei Probanden mit ver-
ringelter Glukosetoleranz
nach oraler Glukosebelastung

Übergewichtig
Normalgewicht

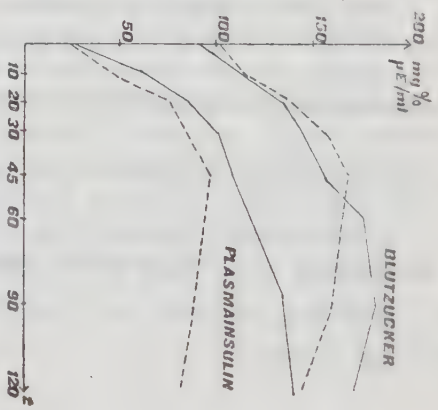


Abb. 18:
Gewichtsverteilung: mittlere
Blutzucker- und Plasmainsulin-
kurven bei Probanden mit ver-
ringelter Glukosetoleranz
nach Glukosebelastung durch
Magensonde

Übergewichtig
Normalgewicht

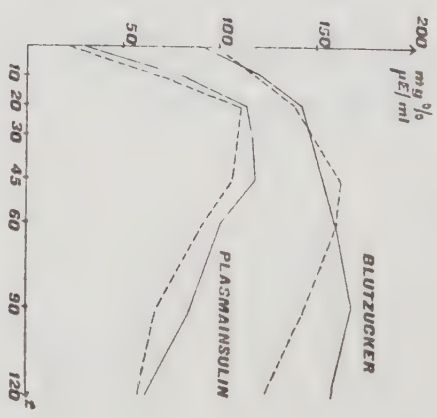


Abb. 19:
Gewichtsverteilung: mittlere
Blutzucker- und Plasmainsulin-
kurven bei Probanden mit ver-
ringelter Glukosetoleranz
nach Glukosebelastung durch
Duodenalsonde

Übergewichtig
Normalgewicht

6.4.4 Diskussion

Das Kollektiv der Probanden mit verminderter Glukosetoleranz wurde entsprechend den Blutzucker-gesunden nach den Kriterien Geschlecht, Lebensalter und Körpergewicht analysiert. Es fanden sich hierbei nicht so eindeutige Literaturangaben, da der Begriff "Glukosetoleranzminderung" von verschiedenen Autoren sowohl für Prädiabetes als auch auf subklinischen Diabetes verwendet wird.

Bei der Geschlechtsaufteilung der Probanden mit Glukosetoleranzstörungen wurden in den vorliegenden Untersuchungen die Ergebnisse von Gutsche und Zimmermann (50) teilweise bestätigt. Die Blutzuckerwerte über 120 Minuten nach oraler Glukosebelastung liegen bei männlichen Probanden mit herabgesetzter Glukosetoleranz höher als bei weiblichen.

Gutsche beschrieb, daß der 2-Stunden-Blutzuckerwert nach oraler Glukosebelastung bei Männern mit herabgesetzter Glukosetoleranz unabhängig vom Alter höher liegt als bei Frauen mit herabgesetzter Glukosetoleranz (48, 52). Aus unseren Untersuchungen läßt sich das nicht bestätigen, denn sowohl bei oraler wie intraduodenaler Glukoseapplikation liegt der 2-Stunden-Blutzuckerwert bei den Frauen über dem der Männer. Umgekehrt haben die Männer mit herabgesetzter Glukosetoleranz bis 60 Minuten nach Glukosebelastung höhere Blutzuckerwerte.

Bei den oralen und intragastralen Belastungen mit 50 g Glukose verlaufen die mittleren Plasmainsulinkurven der Männer fast doppelt so hoch wie die der Frauen. Nur bei intraduodenaler Glukosebelastung sind nach 120 Minuten die mittleren Plasmainsulinwerte etwa gleichhoch.

Ein entsprechender Befund wurde von Gleason und Mitarbeitern erhoben (44). Sie fanden, daß ältere Männer bei oralem Glukosetoleranztest eine ausgeprägtere Insulinsekretion zeigen als ältere Frauen. Bei der Geschlechtsaufteilung von jüngeren Probanden konnte dieses Ergebnis nicht so eindeutig gesichert werden.

Bei der Berliner - Diabetes - Früherkennungsaktion (48) zeigte sich im Screening mit zunehmendem Alter häufiger eine Glukosetoleranzstörung. Diese trat besonders jenseits des 50. Lebensjahres auf. Auch andere Autoren bestätigen dieses Ergebnis (16, 64).

Bei der Altersaufteilung unseres Kollektivs mit herabgesetzter Glukosetoleranz spiegelten sich die Ergebnisse des Blutzucker- und Plasmainsulinverlaufes nicht so eindeutig wieder. Bei oraler und intraduodenaler Glukosebelastung liegen die jüngeren Probanden mit ihren mittleren Blutzuckerwerten tiefer als die ältere Vergleichsgruppe.

Eine herabgesetzte Insulinempfindlichkeit muß bei den älteren Probanden des Kollektivs mit verminderter Glukosetoleranz vermutet werden (10).

Sie liegen mit ihren mittleren Plasmainsulinwerten näher als die jüngere Vergleichsgruppe.

Gleason (44) konnte zeigen, daß ältere Männer gegenüber jüngeren Männern nach oraler Glukosebelastung oft eine stärkere Insulinsekretion aufweisen. Diese Beobachtungen sprechen dafür, daß Männer besonders im höheren Alter trotz höherem Plasmainsulinspiegel eine herabgesetzte Glukosetoleranz im Sinne eines subklinischen oder manifesten Diabetes mellitus haben können.

Nach heutiger Auffassung ist das Übergewicht von großer Bedeutung für die Entwicklung eines Diabetes mellitus. Viele Autoren bestätigen, daß Adipositas mit einer Glukosetoleranzstörung einhergeht (104, 80, 62, 48, 45, 63, 107). Reaven (88) konnte keinen Zusammenhang zwischen Fettleibigkeit und Glukosetoleranzsenkung feststellen. Bei Patienten mit latenter diabetischer Stoffwechselstörung bewirkt der Faktor Adipositas eine zusätzliche Verschlechterung der Glukosetoleranz (45, 26, 8, 58, 78).

Aus unseren Untersuchungen bei Probanden mit herabgesetzter Glukosetoleranz ließ sich ebenfalls eindeutig eine zusätzliche Glukosetoleranzminderung bei Übergewichtigen gegenüber Normalgewichtigen ermitteln. Noch eindeutiger wird das Ergebnis beim Betrachten der Plasmainsulinverläufe nach oraler und intragastraler Glukosezufuhr. Die Insulinreaktion auf intraduodenaler Glukosebelastung ist stärker als bei den anderen Belastungen, fällt aber auch wieder steiler ab, obwohl der Blutzucker erhöht bleibt.

Man könnte dieses Verhalten auf eine Erschöpfung der beta-Zellen des Pankreas zurückführen (13). Nach Grassi (45) ergibt sich beim Vergleich von adipösen, latenten Diabetikern und Gesunden ein Unterschied im Blutzuckerverlauf und im Plasma-insulinverlauf nach oraler Glukosebelastung. Die Adipösen zeigen einen steileren, aber verzögerten Anstieg und eine verlängerte Normalisierung ihrer Stoffwechselreaktionen. Schon der Insulinnüchternwert ist oft bei adipösen Prädiabetikern signifikant erhöht (26, 8, 58), gegenüber Normalgewichtigen, was wir auch bestätigen können.

Bottermann (8) fand unterschiedliche Maxima in der Insulinsekretion von Gesunden und Adipösen und schloß daraus auf einen Früh- und Spätreaktionstyp des Insulins. Wegen der zu geringen Probandenzahl können wir zu dieser Beobachtung nicht Stellung nehmen.

Braunsteiner und andere Autoren berichten in einigen Arbeiten auch über eine Erhöhung der Serumlipide bei diabetischer Stoffwechsellage (13, 12, 81).

In der Dissertation Doepp konnten entsprechende Befunde erhoben werden (31).

Nach Karam und Mitarbeiter (58) ist der Hyperinsulinismus kein primärer, sondern ein adaptiver Vorgang, welcher durch das Fettsäuresyndrom (52) seine Erklärung fände.

Nach ihrer Auffassung handelt es sich um eine primäre Fettstoffwechselstörung, welche über die Herabsetzung der Insulinempfindlichkeit zu einer diabetischen Stoffwechsellaage führt.

6.5 Diskussion der 5-Minuten-Blutzucker- und Plasma-insulin-Werte bei Probanden mit verringerter Glukosetoleranz

Beim Kollektiv mit Glukosetoleranzverminderung führten wir bei der Glukosebelastung durch die Magen- und Darmsonde auch eine Blutentnahme nach 5 Minuten zur Bestimmung des Blutzuckers und des Plasmainsulins durch, weil uns aufgefallen war, daß der 10-Minuten-Blutzuckerwert nach Glukosezufuhr in den Magen oft niedriger als der Nüchternwert lag. Beim Kollektiv mit normaler Glukosetoleranz war eine Auswertung unmöglich, da nur drei Probanden eine 5-Minuten-Blutabnahme hatten. Der 5-Minuten-Wert ist graphisch dargestellt in Abbildung 9 und 10. Die Werte finden sich in Tabelle 3 und 4 des Anhangs.

Bei den Probanden mit Glukosetoleranzminderung wurde der 5-Minuten-Wert regelmäßig entnommen. Es fand sich 5 Minuten nach intragastraler Glukosebelastung ein mittlerer Blutzuckerabfall von 2,3 mg % gegenüber dem Nüchternwert. Es folgte dann ein sehr steiler Anstieg des Blutzuckerwertes. Der 5-Minuten-Plasmainsulinwert war gegenüber dem Nüchternwert nach intragastraler Glukosebelastung leicht erhöht.

Vom 5-Minuten- zum 10-Minutenwert bot die intragastrale Glukosebelastung einen steileren Anstieg des Blutzuckers und Plasmainsulins als die anderen Applikationsformen.

Bei oraler und intraduodenaler Glukosezufuhr ließ sich eine ähnliche Reaktion nicht feststellen. Der Befund des 5-Minuten-wertes bei intragastraler Glukosebelastung konnte statistisch nicht gesichert werden.

Eine Erklärung für den Abfall des Blutzuckers 5 Minuten nach Glukoseapplikation in den Magen ist die Sekretion von Gastrin. Gastrin wirkt über eine Stimulierung der Insulinsekretion in geringem Maße blutzuckersenkend.

IV. Gesamtdiskussion, Zusammenfassung und
Literaturverzeichnis

7. Gesamtdiskussion

In der vorliegenden Studie wurden Stoffwechsel- und Resorptionsuntersuchungen der Glukose durchgeführt. Deshalb soll zunächst kurz auf den intestinalen Resorptionsvorgang der Monosaccharide und den Kohlehydratstoffwechsel eingegangen werden.

Monosaccharide kommen in freier Form nur in geringem Ausmaß in der Nahrung vor. Als Spaltprodukte der Disaccharide und der Polysaccharide spielen sie dagegen eine bedeutende Rolle. Die hydrolytische Spaltung der Disaccharide in Hexosen erfolgt erst kurz vor der Resorption durch die Darmwand (43). Trotz höherem Molekulargewicht werden Glukose und Galaktose rascher resorbiert als die Pentosen (67, 42). Die Aufnahme von Glukose und Galaktose, bedingt auch Xylose, erfolgt mittels eines aktiven Transportes entgegen einem Konzentrationsgefälle aus dem Darmlumen (19, 27, 41, 22). Es wird ein Natrium-Carryersystem vermutet, welches Energie verbraucht (109, 59). Alle anderen Monosaccharide gelangen mittels Diffusionsvorgängen durch die Darmwand. Die Resorption von Monosacchariden erfolgt im Duodenum sowie im oberen Bereich des Jejunums. Diese Resorptionsfläche beträgt 200 m^2 (7, 1, 19, 20). Aus Veröffentlichungen von Förster und Mehnert geht hervor, daß bei oraler Glukosezufuhr die Magenpassage den limitierenden Faktor der Glukoseresorption darstellt (41, 39, 40).

Über den Resorptionsvorgang von Monosacchariden im Dünndarm in vivo und in vitro wurden viele Untersuchungen durchgeführt. Dabei wurde festgestellt, daß sich die zur Aufspaltung von Oligosacchariden nötigen Dissaccharidasen nicht, wie erwartet, in hoher Konzentration im Darmsaft, sondern hauptsächlich in den Mukosazellen des Dünndarms befinden, von wo sie zur Monosaccharidspaltung ins Darmlumen sezerniert werden (7, 24, 15, 25, 37).

Beyreiss und Mitarbeiter untersuchten experimentell den Insulineinfluß auf den Resorptionsprozeß von Glukose und stellten die hemmende Wirkung des Insulins auf die Resorption der aktivtransportierten Monosaccharide im Tierexperiment fest (5, 6).

Burkhardt und Mitarbeiter kamen bei ihren Untersuchungen beim Menschen zu gleichen Ergebnissen (14). Andere Autoren prüften dann die Beeinflussung des aktiven Monosaccharidtransportes bei alloxandiatistischen Tieren (79, 21, 38). Sie kamen zu dem einheitlichen Ergebnis, daß der aktive Transport von Monosacchariden durch Insulin nicht gehemmt, sondern eher gesteigert wird.

Vinik bestätigte diese Ergebnisse beim Menschen (105).

Mehnert konnte bei seinen Versuchen einen Insulineinfluß auf die Glukoseresorption durch die Darmwand nicht feststellen (72). Neuere Untersuchungen von Mehnert ergaben, daß das Ausmaß der Glukoseresorption im Darm abhängig ist von der Konzentration sowie dem osmotischen Druck der applizierten Glukoselösung.

Sie gaben Anlaß zu der Hypothese, daß sich im Duodenalbereich Osmorezeptoren befinden, welche sehr rasch auf hochprozentige Glukoselösungen ansprechen (77, 74).

Die Monosaccharide werden über die Pfortader in die Leber transportiert. In der Pfortader ist bereits 5 Minuten nach dem oralen Glukosetrunk eine sehr hohe Blutzuckerkonzentration festzustellen. Der Stoffwechsel der Monosaccharide beginnt in der Leber. Die Glukose kann als phosphorylierte Form - Glukose-6-phosphat - über verschiedene Wege des Stoffwechsels abgebaut werden. Der stärkste Umsatz erfolgt durch die Glykolyse (Embden-Meyerhof-Schema) und den Zitratzyklus. Hier greift das Insulin durch Enzyminduktion fördernd in den Glukosestoffwechsel ein. Daneben existieren noch verschiedene andere Möglichkeiten des Glukoseabbaues, etwa Pentosephosphatzyklus, Glucuronsäurezyklus. Es finden sich auch Übergänge zum Aufbau der Fette sowie zur Aminosäure- und Nucleinsäuresynthese. Auf diesen Wegen wird nur ein Bruchteil der Glukose verstoffwechselt. Für die Bereitstellung von Zellbausteinen sind sie jedoch von wesentlicher Bedeutung. Sie münden später wieder in die Glykolyse ein. So können die Ausgangsprodukte Glukose und Glukose-6-phosphat durch die Glukoneogenese wieder

gebildet werden oder die Endprodukte des extraglyk-
tischen Abbaus über die Glykolyse weiter umgesetzt
werden (59,43,110,84).

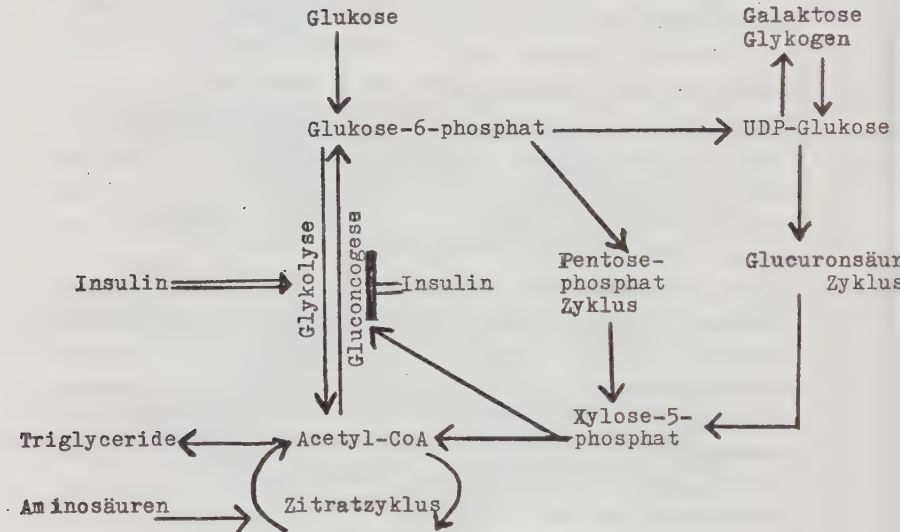


Abb. 20: Kohlehydratstoffwechsel nach Mehnert (77)

Unsere Studie soll einen Beitrag zur Diskussion über
den Blutzucker- und Plasmainsulinverlauf nach oraler
intragastraler und intraduodenaler Applikation von
50g Glukose als 25% Lösung liefern. Es wurden je ein
Kollektiv mit Blutzuckergesunden und mit Probanden

herabgesetzter Glukosetoleranz untersucht. Die Blutzucker- und Plasmainsulinwerte wurden statistisch ausgewertet und die beiden Kollektive verglichen. Darüber hinaus wurde die Abhängigkeit der Glukosetoleranz und des Plasmainsulins zu Geschlecht, Lebensalter und Körpergewicht untersucht.

Beim Kollektiv der Probanden mit normaler Glukosetoleranz konnte ein signifikanter Unterschied der Glukoseresorption bei den 3 verschiedenen Glukoseapplikationsarten gesichert werden. Der Anstieg des Blutzuckers erfolgt bei oraler und intragastraler Glukosezufuhr verzögerter, im Vergleich zur intraduodenalen Glukosegabe.

Hier zeigt sich ein früherer und steilerer Anstieg des Blutzuckers sowie im Vergleich zur oralen und gastraln Glukosegabe ein schnellerer und stärkerer Blutzuckerabfall. Auch wir teilen die Auffassung anderer Autoren, daß die portionsweise Abgabe der Glukose bei Magenpassage den limitierenden Faktor der Glukoseresorption darstellt (17, 41, 39, 40).

Bei Resorptionsversuchen mit Glukose und anderen Monosacchariden hatten Förster, Mehnert und andere Autoren eine frühzeitigere Glukoseresorption bei intraduodenaler Applikation von Monosacchariden im Vergleich zur oralen Applikation festgestellt (42). Auch unsere Untersuchungen bestätigen diese Beobachtung.

Bisher wurden zu diesem Phänomen der unterschiedlichen Glukoseresorption entsprechende Untersuchungen des Plasmainsulinverlaufes nach oraler, intragastraler und intraduodенaler Glukosegabe nicht durchgeführt. Bei unseren Versuchen entsprach der Plasmainsulinverlauf im wesentlichen dem Blutzuckerverlauf über 2 Stunden nach den 3 Applikationsarten. Bei Ausschluß der Magenpassage durch intraduodenale Gabe zeigte sich ein veränderter Sekretionstyp des Insulins mit steilem Anstieg, einem früheren Maximum bei 20 Minuten und vorzeitigem Abfall des Plasma-insulins im Vergleich zu der oralen oder intragastralen Glukoseapplikation. Die Berechnung des Flächeninhaltes der gesamten Insulinausschüttung über 120 Minuten erbrachte, daß jedoch die Insulinsekretion in allen 3 Glukoseapplikationsformen quantitativ gleich war.

Als Ursache für die veränderte Insulinsekretion muß die frühzeitigere Stimulierung der Sekretion von Enterohormonen, vorwiegend des Sekretins durch die intraduodenale Glukoseapplikation angesehen werden, die Pfeiffer und andere Autoren in verschiedenen Arbeiten beschrieben haben (66, 9, 86, 87, 83).

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen erlauben den Schluß, daß die intraduodenale Glukoseapplikation nur eine Beschleunigung, nicht aber eine Steigerung der Enterohormonproduktion bewirkt. Die bei dem Kollektiv der Probanden mit verminderter Glukosetoleranz durchgeführten Blutzuckeruntersuchungen nach den 3 verschiedenen Glukoseapplikationsarten erbrachten keinen statistisch faßbaren Unterschied.

Die Blutzuckerwerte nach intraduodenaler Glukosezufuhr zeigten jedoch wieder ein frühes Maximum und einen ausgeprägteren Abfall als bei der oralen und intragastralen Glukoseapplikation.

Der Plasmainsulinverlauf bei den Probanden mit Glukosetoleranzminderung ergab nach intraduodenaler Gabe von 50 g Glukose - wie schon beim Kollektiv mit normaler Glukosetoleranz - einen veränderten Sekretionstyp des Insulins gegenüber der oralen und intragastralen Glukoseapplikation. Wieder ist ein deutlich steiler Anstieg mit einem Maximum 20 Minuten nach intraduodenaler Glukosegabe und ein vorzeitiger, starker Abfall des Plasmainsulins festzustellen. Nach oraler bzw. intragastraler Glukosezufuhr zeigte sich dagegen erst nach 30 bis 45 Minuten ein plateauförmiges Maximum des Plasmainsulinverlaufes, das bis zum 2-Stunden-Wert noch nicht oder nur geringfügig abgesunken war. Der Vergleich der Flächeninhalte des sezernierten Insulins über 120 Minuten erbrachte, daß es sich wieder um eine zeitliche, nicht aber um eine quantitative Veränderung der Insulinsekretion nach intraduodenaler Glukosegabe im Vergleich zu den beiden anderen Applikationsformen handelt.

Da das Kollektiv der Probanden mit verminderter Glukosetoleranz sich zur Hälfte aus Übergewichtigen zusammensetzte, können wir die Literaturangaben anderer Autoren über normalgewichtige Prä- und subklinische Diabetiker nur bedingt zum Vergleich unserer Ergebnisse heranziehen. Häufig wurde referiert, daß Probanden bei verminderter Glukosetoleranz im Alter auf Glukosebelastungen mit vermindertem oder völlig fehlendem Anstieg des Plasmainsulins reagieren (81, 77, 82, 95, 96).

Andererseits reagieren Adipöse mit normaler oder pathologischer Glukosetoleranz oft mit einer verstärkten Insulinausschüttung auf Glukosegabe; teilweise wird dadurch die Adipositas erklärt (80, 62, 48, 45, 63).

Die bei der Hälfte unserer Probanden mit verminderter Glukosetoleranz bestehende Adipositas bewirkte ebenfalls eine zusätzliche Verschlechterung der Kohlehydratstoffwechsellaage, was andere Autoren auch bestätigen konnten (46, 26, 8, 58, 78).

8. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir, welchen Einfluß die orale, intragastrale und intraduodenale Applikation von 50 g Glukose auf den Blutzucker- und den Plasmainsulinverlauf über 120 Minuten ausübt.

Weiter wurden die Beziehungen zwischen Lebensalter, Geschlecht und Körpergewicht auf die oben genannten Parameter erörtert. Die Untersuchungen wurden durchgeführt als Glukosetoleranztest mit 50 g Glukose in einer 25 %igen Lösung bei einem Kollektiv von 10 kohlehydratstoffwechselgesunden Probanden und einem Kollektiv von 10 Probanden mit herabgesetzter Glukosetoleranz, die nach den Definitionen der Weltgesundheitsorganisation (108) und der Epidemiologischen Studiengruppe der Europäischen Diabetes-Gesellschaft als subklinische Diabetiker einzuordnen waren. Die Ausgangswerte des Blutzuckers und des Plasmainsulins in beiden Kollektiven unterschieden sich statistisch nicht signifikant.

Das Kollektiv mit normaler Glukosetoleranz bestand aus 4 männlichen und 6 weiblichen Probanden. Davon waren 6 Probanden aus der Altersgruppe 21 bis 40 Jahre und 4 aus der Altersgruppe 41 bis 60 Jahre. Alle 10 Personen waren normalgewichtig.

Das Kollektiv der Probanden mit herabgesetzter Glukosetoleranz bestand zu 50 % aus Übergewichtigen, davon waren 6 männlich und 4 weiblich. 4 Probanden dieses Kollektivs gehörten der Altersgruppe 41 bis 60 Jahre an, 6 der Altersgruppe 61 bis 80 Jahre.

Als herabgesetzte Glukosetoleranz definierten wir, wenn erstens der 2-Stunden-Blutzuckerwert nach oraler Glukosebelastung entsprechend der Weltgesundheitsorganisation 140 mg % und mehr im kapillaren Blut (108) und zweitens der 2-t-wert, d.h. die Summe der 60- und 120-Minuten-Blutzuckerwerte entsprechend

den Empfehlungen der Europäischen Epidemiologischen Studiengruppe (99, 46) zwischen den Maxzahlen 280 und 370 lag.

Die Untersuchungen brachten folgende Ergebnisse:

Im Kollektiv der Probanden mit normaler Glukose-toleranz zeigte sich ein signifikanter Unterschied des Blutzuckerlaufes nach oraler und intragastraler, im Vergleich zur intraduodenalen Glukoseapplikation. Es kam nach intraduodener Glukosegabe zu einem steileren Blutzuckeranstieg und zu einem vorzeitigen Abfall des Blutzuckers innerhalb der 120-Minuten-Beobachtungszeit.

Das Plasmainsulin reagierte auf die 3 unterschiedlichen Applikationsarten mit einem veränderten Sekretionstyp bei intraduodener Glukosebelastung. Auch hier trat ein steilerer Anstieg, ein früheres Maximum und ein vorzeitigerer Abfall des Plasmainsulins auf.

Ein quantitativer Unterschied der absoluten sezernierten Insulinmenge ließ sich zwischen den 3 Glukoseverabreichungsformen statistisch nicht sichern.

Beim Kollektiv der Probanden mit verminderter Glukose-toleranz fand sich beim Blutzuckerlauf über 2 Stunden kein statistisch gesicherter Unterschied zwischen den 3 Glukoseapplikationsarten.

Das Plasmainsulin ließ auch bei dem Kollektiv der Probanden mit Glukosetoleranzminderung einen veränderten Sekretionstyp bei Ausschluß der Magenpassage für Glukose erkennen. Nach intraduodenaler Glukosegabe war eine schnellere und stärkere Insulinausschüttung sowie ein vorzeitiger, deutlicher Plasmainsulinabfall nach dem Maximum festzustellen. Ein quantitativer Unterschied der absoluten sezernierten Insulinmenge zwischen den drei unterschiedlichen Glukoseapplikationsarten war auch in diesem Kollektiv nicht zu beobachten.

Eine Geschlechtsabhängigkeit der Glukosetoleranz konnte nicht ermittelt werden. Höheres Lebensalter und Adipositas können eine Verschlechterung der Glukosetoleranz bewirken.

A n h a n g

Gemessene Blutzuckerwerte der Blutzuckergesunden

No.	0'	10'	20'	30'	45'	60'	90'	120'	2t
1.V	74	94	126	138	177	135	127	115	250
II	90	104	157	189	175	144	134	108	252
III	82	101	138	149	160	162	110	82	244
IV	74	111	143	139	115	110	65	71	181
X	91	118	123	136	134	133	92	71	204
XI	98	108	142	176	198	151	150	130	281
VIII	86	90	135	147	153	153	110	101	254
IX	85	98	107	128	123	126	99	79	205
X	89	100	131	153	189	136	124	128	264
XVII	85	99	131	169	160	138	134	120	278
2.V	81	74	131	151	143	154	162	150	304
II	102	111	134	127	143	164	125	101	265
III	92	85	108	141	137	149	129	95	244
IX	91	126	148	148	141	126	90	69	195
VI	85	101	166	180	135	119	106	84	203
XI	98	107	140	136	140	131	127	98	232
VIII	100	115	135	180	186	172	165	127	299
IX	91	93	123	142	147	129	101	100	229
X	94	89	110	147	164	163	154	125	288
XVII	89	109	120	146	160	148	121	107	255
3.V	78	127	145	163	165	150	107	114	264
II	91	122	144	159	144	133	105	90	223
III	92	112	127	139	160	171	118	98	249
IV	124	141	148	153	171	144	102	85	229
VI	84	119	134	138	141	136	114	85	221
XI	88	120	130	134	121	80	85	95	175
VIII	85	113	131	157	120	111	98	100	211
IX	93	121	157	164	99	88	82	89	177
X	85	120	138	163	139	119	91	84	203
XVII	88	105	117	122	134	139	123	104	243

Tab.1: Blutzuckerwerte von 10 gesunden Probanden von 0 bis 120 Minuten nach oraler Glukosegabe
 Glukosegabe durch Magensonde
 Glukosegabe durch Duodenalsonde
 sowie 2t-Auswertung (Angaben in mg %)

Gemessene Plasmainsulinwerte der Blutzuckergesunden

No.	0'	10'	20'	30'	45'	60'	90'	120'
1.V	1	16	17	19	20	19	14	12
II	11	30	52	104	134	107	47	29
III	13	15	29	34	41	40	22	14
IV	5	13	23	19	18	16	10	7
VI	16	34	106	96	91	89	32	18
XI	10	17	50	56	70	44	27	22
VIII	9	22	29	29	32	29	27	22
IX	9	25	36	49	56	58	48	15
X	12	12	32	40	48	54	53	39
XVII	18	31	55	71	105	73	72	44
2.V	8	13	14	21	24	25	27	20
II	30	78	109	111	164	137	49	32
III	9	10	20	39	36	38	30	21
IV	10	27	32	47	54	46	20	16
VI	32	43	112	133	109	107	30	18
XI	16	16	53	54	43	41	22	12
VIII	15	25	34	33	33	33	31	29
IX	15	16	32	47	42	37	35	33
X	11	21	26	35	44	45	46	28
XVII	26	70	83	87	96	95	73	25
3.V	8	14	18	19	24	20	19	21
II	10	27	34	43	35	28	14	9
III	13	27	33	35	43	45	24	7
IV	7	37	66	69	44	28	13	7
VI	13	59	104	103	85	61	42	16
XI	9	56	82	53	54	13	9	7
VIII	10	50	64	52	36	27	26	26
IX	11	44	125	84	37	24	16	9
X	11	34	47	71	80	68	67	39
XVII	16	39	48	35	49	63	35	27

Tab.2: Plasmainsulinwerte von 10 gesunden Probanden von 0 bis 120 Minuten nach oraler Glukosegabe

Glukosegabe durch Magensonde

Glukosegabe durch Duodenalsonde

(Angaben in $\mu\text{E}/\text{ml}$)

Gemessene Blutzuckerwerte der Subklinischen Diabetiker

No.	0'	5'	10'	20'	30'	45'	60'	90'	120'	2t
1.VII	95		106	109	133	148	155	152	138	293
XII	99		113	152	171	188	171	158	149	320
XIII	79		102	113	136	159	191	205	197	388
XIV	81		102	120	133	147	153	114	161	319
XV	100		124	148	196	209	196	139	103	299
XVI	84		99	113	128	135	153	151	162	315
XVIII	93		107	154	160	177	168	161	155	323
XIX	113		114	134	141	175	190	191	168	358
XX	95		125	136	147	157	184	192	162	346
XXI	86		102	109	122	128	139	144	140	279
2.VII	108	95	117	130	146	151	135	164	148	283
XII	99	98	134	176	188	190	208	195	179	387
XIII	87	65	84	121	141	169	210	182	185	395
XIV	92	98	102	114	132	134	152	180	170	322
XV	95	94	115	133	175	185	191	156	131	322
XVI	109	102	109	137	159	180	197	179	156	353
XVIII	116	114	148	177	198	188	192	162	130	322
XIX	98	96	104	126	142	159	194	191	184	358
XX	94	102	107	125	132	159	172	193	190	362
XXI	87	98	116	123	130	141	157	151	151	308
3.VII	102	98	121	139	172	195	160	131	83	243
XII	82	88	126	155	162	165	140	139	96	236
XIII	87	78	92	117	132	151	184	198	195	379
XIV	107	93	129	148	150	167	217	179	158	375
XV	97	101	133	140	161	187	181	178	150	339
XVI	99	108	123	137	159	176	168	154	139	307
XVIII	107	107	130	163	164	137	129	125	143	272
XIX	186	103	113	129	133	130	141	160	148	289
XX	93	116	134	154	157	172	147	143	152	299
XXI	90	92	108	121	135	139	149	161	134	283

Tab.3: Blutzuckerwerte von 10 subklinischen Diabetikern von
 0 bis 120 Minuten nach oraler Glukosegabe
 Glukosegabe durch Magensonde
 Glukosegabe durch Duodenalsonde
 sowie 2t-Auswertung (Angaben in mg %)

Gemessene Plasmainsulिनwerte der Subklinischen Diabetiker

No.	0'	5'	10'	20'	30'	45'	60'	90'	120'
1.VII	10		11	17	24	38	43	38	33
XII	32		96	183	257	243	221	203	165
XIII	11		19	32	38	54	74	89	103
XIV	19		46	48	58	61	83	88	79
XV	23		50	101	125	113	110	61	46
XVI	41		92	117	137	170	175	175	182
XVIII	11		21	62	82	88	78	65	58
XIX	19		25	43	45	54	61	69	93
XX	40		80	172	193	146	164	190	180
XXI	18		41	54	69	71	77	89	88
2.VII	15	14	22	36	37	43	39	53	44
XII	30	40	134	178	186	227	236	256	280
XIII	17	16	32	44	45	74	86	97	101
XIV	17	23	31	43	44	54	66	93	105
XV	23	38	62	80	92	103	85	67	50
XVI	39	37	57	170	189	197	202	170	149
XVIII	25	24	58	49	48	64	59	57	55
XIX	24	22	21	34	42	44	51	85	72
XX	37	43	88	92	143	146	148	142	153
XXI	25	23	37	75	79	80	87	96	91
3.VII	11	15	59	112	146	167	209	96	24
XII	41	65	201	230	250	275	241	183	89
XIII	11	16	22	26	31	39	45	62	55
XIV	26	23	39	51	55	73	86	85	86
XV	18	33	58	88	83	76	48	33	23
XVI	55	72	152	167	175	194	116	112	94
XVIII	21	41	66	172	128	63	42	50	62
XIX	27	28	43	46	51	52	43	52	53
XX	31	62	80	190	163	115	62	48	68
XXI	25	40	48	55	67	75	70	58	61

Tab.4: Plasmainsulिनwerte von 10 subklinischen Diabetikern von
 0 bis 120 Minuten nach oraler Glukosegabe
 Glukosegabe durch Magensonde
 Glukosegabe durch Duodenalsonde
 (Angaben in $\mu\text{E}/\text{ml}$)

10. Literaturverzeichnis

1. Abott W.O., Kerr, Glen, Warren: Intubation studies of human small intestine, absorption of glucose from duodenum. *Am.J.Med.Sci.* 200, 532 (1940)
2. Aldersberg D., E.Hammerschlag: Das Dumping Syndrom. *Surgery* 21, 720 (1947)
3. Anderson T.W.: The duration of unrecognized diabetes mellitus. *Diabetes* 15, 160-163 (1966)
4. Arnould Y., R.Bellens, J.R.M.Frankson, V.Conrad: Comparison between the action of carbutamide and an intraportal infusion of insulin on the production and consumption of glucose in the normal dog. *Metabolism* 12, 1122 (1963)
5. Beyreiss K., F.Müller, E.Strack: Über die Resorption von Monosacchariden. *Z.ges.exp.Med.* 138, 277-288 (1964)
6. Beyreiss K., F.Müller: in "Biochem.Aspekte der Zuckerabsorption". Die quantitative Resorption von Monosacchariden im Gesamtorganismus. 35 F.K.Schattauer Verlag, Stuttgart (1970)
7. Borgström B., Dahlquist, S.Lundh, J.sjövell: Studies of intestinal digestion and absorption in the human. *J.clin.Invest.* 36, 1521-1536, (1957)
8. Bottermann P., K.Schwarz, K.Kopetz: Über das Verhalten der insulinähnlichen Aktivität im Serum bei Fettsucht. *Dtsch.Med.Wschr.* 90, 917-21, (1965)
9. Bottermann P., K.Schwarz, M.M.Forell, H.Stahlheber, A.Souvatzoglou: Stimulierung der Insulinsekretion durch Sekretin beim Menschen. *Klin.Wschr.* 45, 52-53 (1967)
10. Bottermann P.: Früherkennung des Diabetes mellitus. *Med.Klin.* 64, 49-54 (1969)

11. Boyns D.R., J.N.Crossley, M.B.Abrams, R.J.Jarett, H.Keen: Oral glucose tolerance and related factors in a normal population sample.
I.Blood sugar, plasma insulin, glyceride and cholesterol measurements and the effects of age and sex. Brit.Med.J. 595 (1969)
12. Braunsteiner H., R.di Pauli, S.Sailer, F.Sandhofer: Myokardinfarkt und latent diabetische Stoffwechsellage. Klin.Wschr. 43, 583-87 (1965)
13. Braunsteiner H., S.Sailer, F.Sandhofer: Problem des latenten Diabetes mellitus. Klin.Wschr. 90, 1264-65 (1965)
14. Burkhardt H., K.Grimmel, D.Eckert: Insulineinfluß auf Galaktoseresorption beim Menschen. 8.Int.Kongreß für Gastroenterologie, Prag 1968
15. Cajori F.A.; The enzyme activity of dogs intestinal juice and its relation to intestinal digestion. Am.J.Physiol. 104, 659-68 (1933)
16. Chlouverakis C., R.J.Jarett, H.Keen: Glucose tolerance, age and circulating insulin. Lancet I, 806-09 (1967)
17. Colwell J.A., A.Lein: Diminished insulin response to hyperglycemia in prediabetes and diabetes. Diabetes 16, 560 (1967)
18. Constam G.R.: Die Diagnose des latenten Diabetes mellitus. Dtsch.Med.Wschr. 93, 537-39 (1968)
19. Crane R.K.: Intestinal absorption of sugars. Physiolog.Rev. 40, 789 (1960)
20. Crane R.K.: Studies on the mechanisms of the intestinal absorption of sugars. Biochim., Biophys.Acta 45, 477 (1960)
21. Crane R.K.: An effect of alloxan-diabetes on the active transport of sugars by rat small intestine in vitro. Biochim.Biophys.Res.Comm. 4, 436-40 (1961)

22. Crane R.K.: a) Absorption of sugars
b) A concept of the digestive absorption-surface of the small intestine. Handbook of Physiology Alimentary, Canal III, Section 6, 1323-52, Am. Physiolog. Society, Washington (1968)
23. Creuzfeldt W.: On the theory of diabetes mellitus. Med.Klin. 58, 41 (1963)
24. Dahlquist A., B.Borgström: Digestion and absorption of disaccharides in man. Biochem.J. 81, 411-18 (1961)
25. Dahlquist A.: Assay of intestinal disaccharidases. Enzym.biol.clin. 11, 52-66 (1970)
26. Daweke H., R.Rüdenauer, W.Schilling, D.Grünekle, K.Jahnke, H.Liebermeister, F.A.Gries, K.Oberdisse: Untersuchungen des Kohlehydratstoff- und Fettstoffwechsels bei Prädiabetes. Diabetologia 4, 349-57 (1968)
27. Demling L.: Physiologie, Pathologie und klinische Aspekte der Kohlehydratresorption. Gastroenterologia, Suppl.ad.Vol. 104, 25-32 (1965)
28. Ditschuneit H.: Der Prädiabetes. Dtsch.Med.Wschr. 90, 1925 (1965)
29. Ditschuneit H.: Diagnostik des Prädiabetes. Klin.Wschr. 43, 639-40 (1965)
30. Ditzel J. Acta.Med.Scand. 182, 213-18 (1967)
31. Doepp D.: Untersuchungen der freien Glycerine und der Neutralfette sowie des Plasmainsulins nach oraler, intragastraler und intraduodenaler Glukosegabe bei Blutzuckergesunden und Subklinischen Diabetikern. Inaugural-Dissertation, FU Berlin (1972)
32. Dost F., E.Gladtko: Ein Verfahren zur Ermittlung der Bilanz einverleibter Stoffe ohne Kenntnis der Ausscheidung. Z.Klin.Chem. 1, 14-19 (1963)

33. Dubowski K.M.: An o-toluidine method for body-fluid glucose determination. Clin.Chem. 8, 215, (1962)
34. Dupré J., L.Rojas, J.J.White et al.: Effects of secretin on insulin and glucagon in portal and peripheral blood in man. Lancet II, 26, (1966)
35. Fajans S.St., J.W.Conn, A.Arbor: Tolbutamide-induced improvement in carbohydrate tolerance of young people with mild diabetes mellitus. Diabetes 9, 83-88 (1960)
36. Fajans S.St.: Prädiabetes, subklinische und latente diabetische Zustände. Berliner Med. 15, 745 (1964)
37. Fordtran J.S., F.J.Ingelfinger: Absorption of water electrolytes and sugars from the human gut. Handbook of Physiology, Alimentary Canal III, Section 6 1457-90, Amer.Physiol.Society, Washington (1968)
38. Flores P., H.P.Schedl: Intestinal transport of 3-O-methyl-D-glucose in the normal and alloxan-diabetic rat. Amer.J.Physiol., 214, 725-29 (1968)
39. Förster H., H.Mehnert: The testing of the resorption of glucose, fructose and sorbitol with a new methode. Klin.Wschr. 39, 596 (1961)
40. Förster H., H.Mehnert et al.: Comparative studies on the resorption of glucose, galactose and lactose in man and rat. Klin.Wschr. 41, 549 (1963)
41. Förster H., W.Kaiser, H.Mehnert: Experimentelle Untersuchungen zur aktiven Kohlehydratresorption. Klin.Wschr. 43, 834 (1965)
42. Förster H., H.Mehnert: Orale und intraduodenale Glucose-sowie Fruktosebelastung mit verschiedener Dosierung. Verhandlungen Dt.Ges. Innere Med. 73. Kongress (1967)
43. Förster H., H.Mehnert: "Kohlehydratstoffwechsel" in Siegenthaler: Klin.Pathophysiologie, Thieme Verlag, Stuttgart (1970)

44. Gleason R.E., J.S.Soeldner: Diminished serum insulin reponse to glucose in genetic praediabetic males with normal glucose tolerance. Clin.Res. 16, 2, 342 (1968)
45. Grassi L., J.P.Felber, N.Zaragoza, A.Vannotti: Obésité et diabète. Schweiz.Med.Wschr. 98, 157-59 (1968)
46. Gutsche H.: Langzeitbeobachtungen der Glukosetoleranz mit verschiedenen Glukosemengen. Int.Donau-Symposium. Wien, Med.Akademie Verlag, Wien (1969)
47. Gutsche H.: 2-t-Auswertung der Glukosetoleranz. Med.Klinik 39, 1698-1700 (1970)
48. Gutsche H.: Untersuchungen zur Diabetes-Früh-erkennung. Habilitationsschrift, FU Berlin, (1971)
49. Gutsche H.: Auswertung einer Diabetes Frühaktion in Berlin. Bundesgesundheitsblatt 26, 408 (1967)
50. Gutsche H., L.Blumenbach, M.Zimmermann: Beziehungen der Glukosetoleranz zum Körpergewicht, Lebensalter und Geschlecht. Deutsches Gesundheitswesen 44, 2067 (1971)
51. Hagedorn H.C., B.N.Jensen: Zur Mikrobestimmung des Blutzuckers mittels Ferricyanid. Biochem.Z. 135, 46, (1923)
52. Hales C.N., P.J.Randle: Immunoassay of insulin with insulin antibody precipitate. Lancet I, 200 (1963)
53. Hales C.N., P.J.Randle: Immunoassay of insulin with insulin antibody precipitate. Biochem.J. 84, 79 (1962)
54. Hayner W.S., M.O.Kjelsberg, F.M.Epstein, T.Francis: Carbohydrate tolerance and diabetes in a total community (Tecumseh, Michigan)
1.Effects of age,sex and test conditions on one hours glucose tolerance in adults. Diabetes 14, 413-23(1965)

55. Hugett A., D.A.Nixon: Enzymic determination of blood glucose. *Biochem.J.* 66, 12 (1957)
56. Jahnke K., H.Daweke, W.Schilling: Der potentielle Diabetes. *Med.Klin.* 61, 877 (1968)
57. Jahnke K.: Aktuelle diagnostische Probleme des Diabetes. *Therapiewoche* 18, 6-11 (1968)
58. Karam J.J., G.M.Gordsky, P.H.Forsham: Excessive insulin reponse to glucose in obese subjects as measured by immunochemical assay. *Diabetes* 12, 197-214 (1963)
59. Karlson P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie, 7.Auflg., Thieme, Stuttgart (1970)
60. Kent G.T., J.R.Leonards: Mass screening for diabetes in a metropolitan area using finger blood glucose after a carbohydrate load. *Diabetes* 14, 295-99 (1965)
61. Klostermeyer H., R.E.Humpel: Chemie und Biochemie des Insulins. *Angew.Chemie* 78 (1966)
62. Knick B.: Moderne Methoden der Diabetes-Diagnostik. *Dtsch.Ärzteblatt* 65, 75 (1968)
63. Köbberling J.A., Appels, G.Köbberling, W.Creutzfeld: Glukosebelastungstest bei 727 Verwandten ersten Grades von Altersdiabetikern. *Dtsch.Med.Wschr.* 94, 416-21 (1969)
64. Mc.Donald G.W., G.T.Fischer, C.Burham: Reproducibility of the oral glucose test. *Diabetes* 14, 473-80 (1965)
65. Marx H.: Der potentielle Diabetes. *Dtsch.Ges.Kreislauff.* 29, 244 (1963)

66. Mc.Intyre N., C.D.Holdsworth, D.S.Turner:
New interpretation of oral glucose tolerance.
Lancet II, 76 (1968)
67. Mehnert H., H.Förster, v.Kuttschenbach, Thäring,
Arbogest: Vergleichende Untersuchungen zur Resorp-
tion von Glukose, Galaktose und Lactose an Mensch
und Ratte. Kin.Wo. 41, 540 (1963)
68. Mehnert H., H.Förster: Zur Prüfung der Resorption
von Zucker und Zuckeralkoholen bei Mensch und Tier.
Gastroenterologica, Suppl.ad.Vol.104, 101-106 (1965)
69. Mehnert H.: Was gilt als Normalverlauf und obere
Norm der Blutzuckerkurve nach oraler Glukosebelastung
bei älteren Personen? Dtsch.Med.Wschr. 90, 1487 (1965)
70. Mehnert H.: Mit welchen Glukosemengen soll die
Zuckerbelastungsprobe zur Diagnose des latenten
Diabetes durchgeführt werden? Dtsch.Med.Wschr. 90,
785 (1965)
71. Mehnert H.: Aktuelle Diabetesprobleme in Klinik
und Praxis. Dtsch.Med.Wschr. 91, 744-49 (1966)
72. Mehnert H., H.Förster, G.Halsbach: Wirkung von Insu-
lin auf intestinale Glukose- und Fructoseresorption.
Diabetologia 3, 23-29 (1967)
73. Mehnert H., H.Sewering, U.Reichenstein, H.Vogt:
Früherkennung von Diabetes in München 1967/68.
Dtsch.Med.Wschr. 93, 2044-50 (1968)
74. Mehnert H., H.Förster: Untersuchungen über den
Mechanismus der Magenentleerung bei Mensch und Ratte
nach oraler Applikation verschiedener Zucker.
Diabetologia 4, 26 (1968)
75. Mehnert H.: Diabetische Mikroangiopathie und Stoff-
wechselkontrolle. Dtsch.Med.Wschr. 94, 42-45 (1969)
76. Mehnert H.: Hypertonie und Diabetes mellitus.
Dtsch.Med.J. 19, 567 (1969)

77. Mehnert H., H.Förster: "Diabetes mellitus", p.120-235, Stoffwechselkrankheiten, Thieme-Verlag, Stuttgart (1970)
78. Melani F., J.Laweki, K.M.Bartelt, E.F.Pfeiffer: Insulinspiegel bei Stoffwechselgesunden, Fettsüchtigen und Diabetikern nach intravenöser Gabe von Glukose, Tolbutamid und Glukogon. Diabetologia 3, 422-26 (1967)
79. Müller F., K.Beyreiss, D.Dettmer, H.Hartenstein: Beeinflussung des aktiven Monosaccharidtransports durch Insulin bei alloxandiabetischen Tieren. Acta biol.med.germ. 19, 673-81 (1967)
80. Mütting D.: Früherkennung des Diabetes mellitus. Fortsch.Med. 87, 7 (1969)
81. Oberdisse K., K.Jahnke, H.Daweke: Beziehungen zwischen Fett-und Kohlehydratstoffwechsel Erfassung prädiabetischer Zustände. Gastroenterologica, Suppl.ad.Vol. 104, 18-45 (1965)
82. Pfeiffer E.F., H.Ditschuneit, R.Ziegler: On the determination of blood insulin at the epididymal fat appendix of the rat by means of labelled glucose. Klin.Wschr. 39, 415 (1961)
83. Pfeiffer E.F., M.Telib, J.Ammon, F.Melani, H.Ditschuneit: Direkte Stimulierung der Insulinsekretion in vitro durch Sekretin. Dtsch.Med.Wschr. 90, 1663 (1965)
84. Pfeiffer E.F.: Insulin im Blut, Sekretion, Transport und klinische Aspekte. Gastroenterologia, Suppl.ad. Vol. 104, 46-47 (1965)
85. Pfeiffer E.F.: Die Insulinresistenz. Dtsch.Med.Wschr. 91, 314 (1966)
86. Pfeiffer E.F., S.Raptis: Intestinale Hormone und Insulinsekretion. Klin.Wschr. 46, 337-42 (1968)

87. Raptis S., K.E.Schröder, J.D.Faulhaber, E.F.Pfeiffer:
Stimulierung der Insulinsekretion durch Sekretin
bei Diabetikern. Dtsch.Med.Wschr. 93, 2420-24 (1968)
88. Reaven G., R.Miller: Study of the relationship
between glucose and insulin responses to an oral
glucose load in man. Diabetes 17, 560-69 (1968)
89. Ries W., Broca-Index: Beiträge zum Problem der
Adipositas I. Ätiologie und Pathogenese
II. Einleitung der Differentialdiagnose
Dtsch.Gesundh.-Wesen 19, 145 (1964)
90. Most G., G.Honigsmann, V.Schliack: Der orale 50g -
Glukosetoleranztest zur Labordiagnostik des Diabetes
mellitus. Z.Ges.Innere Med. 22, 709 (1967)
91. Sachse B., A.Yazdanfar: Diagnostische Kriterien
des Frühdiabetes. Dtsch.Med.Wschr. 93, 57 (1968)
92. Schliack V.: Über die Diabetes-Morbidität.
Dtsch.Med.Wschr. 90, 2321-27 (1965)
93. Schliack V.: Zur Häufigkeit des Diabetes mellitus
in Berlin. Münch.Med.Wschr. 107, 1543-44 (1965)
94. Schmidt F.H.: Die enzymatische Bestimmung von
Glukose und Fruktose nebeneinander.
Klin.Wschr. 39, 1244-47 (1961)
95. Seltzer H.S., W.L.Smith: Plasmainsulin activity
after glucose. An index of insulogenic reserve in
normal and diabetic man. Diabetes 8, 417 (1959)
96. Seltzer H.S., V.L.Harris: Exhaustion of insulogenic
reserve in maturity onset diabetes during prolonged
and continuous hyperglycemic stress. IV.Congress
Internat.Diabetes Fed., Genf 1961, Bd.1, S.653
97. Simpson N.E.: La génétique du diabète, une revue.
Med.Canada 92, 1212 (1963)

98. Somogyi M.: Studies of arteriovenous differences in blood sugar. J.Biol.Chem. 160, 61 (1945) und 174, 189 (1948)
99. Teuscher A., R.Anckenthaler, A.Gasser: Diabetes Screening und Diagnostik. Untersuchungen zur Häufigkeit von Glukosetoleranzstörungen bei Bernern im 20.Lebensjahr. Schweiz.Med.Wschr.99, 420-27 (1969)
100. Teuscher A.: Diabetische Retinopathie Ther.Umsch. 26, 349 (1969)
101. Traugott K.: Über das Verhalten des Blutzuckerspiegels bei wiederholter und verschiedener Art enteraler Zuckerzufuhr und dessen Bedeutung für die Leberfunktion. Klin.Wschr 1, 892-94 (1922)
102. Unger R.H., L.L.Madison: The standard two-hours oral glucose tolerance test in the diagnosis of diabetes mellitus in subjects without fasting hyperglycemia. Diabetes N.J. 7,6 (1958)
103. Vallance - Owen,J.: Synalbumin antagonism. Diabetes 13, 241 (1964)
104. Vallance - Owen,J.: Insulin antagonists. Vortrag: VII.Int.Kongress für Gerontologie,Wien, Juni (1966)
105. Vinnik J.E., F.Kern jr., K.E.Sussmann: The effect of diabetes mellitus and insulin on glucose absorption by the small intestine in man. J.Lab.clin.Med. 66, 131-36 (1965)
106. Weber E.: "Grundriss der biologischen Statistik" 6.Auflage (1967) Verlag Fischer, Stuttgart.
107. West K.M., J.M.Kalbfeisch: Glucose tolerance, nutrition and diabetes in Uruguay, Venezuela, Malaya and East Pakistan. Diabetes 15, 9-18 (1966)

108. WHO Technical Report Series 310, 6, (1965) und
WHO Technical Report Series 312, 13, (1965)
"Diabetes mellitus"; Report of a WHO Expert Committee.
109. Wiebrandt W., T. Rosenberg: The concept of carrier
transport and its correlations in pharmacology.
Pharma col. Rev. 13. 109 (1961)
110. Wolf P.H.: Insulin und Intermediärstoffwechsel.
Dtsch. Med. Wschr. 90, 835 (1965)

LEBENS LAUF

Am 4.9.1946 wurde ich als Tochter des Formermeisters Ferdinand Böllert und seiner Frau Elfriede, geb. Christalla, in Braunschweig geboren. Ich besuchte dort 4 Jahre lang die Grundschule und wurde 1951 auf die Raabeschule, ein naturwissenschaftlich-neusprachliches Gymnasium in Braunschweig, umgeschult, wo ich 1966 das Abitur bestand.

Seit SS 66 studierte ich an der FU Berlin Medizin. 1968 bestand ich dort das Physikum und beendete das Studium im März '72 mit dem medizinischen Staatsexamen. Seit Mai '72 war ich als Medizinalassistentin am Städt. Auguste-Viktoria-Krankenhaus, Schöneberg in der 11. Inneren Abteilung, der Chirurgie und der Neurologie tätig, außerdem in der Städt. Kinderklinik Charlottenburg bei Prof. Wiesener.

Die vorliegende Dissertation wurde unter Leitung von Priv. Doz. Dr. H. Gutsche in Zusammenarbeit mit der Fa. Schering A.G. im Städt. Auguste-Viktoria-Krankenhaus angefertigt. Das Thema lautet:

" Untersuchungen der Glukosetoleranz und des Plasmainsulins nach oraler, intragastraler und intraduodenaler Gabe von Glukose bei Blutzucker- gesunden und subklinischen Diabetikern "

Berlin, 22.5.'73

Hellg 9 Toell

